



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월18일
(11) 등록번호 10-2386952
(24) 등록일자 2022년04월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7038874(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 2021년11월26일
(85) 번역문제출일자 2021년11월26일
(65) 공개번호 10-2021-0149218
(43) 공개일자 2021년12월08일
(62) 원출원 특허 10-2015-7029126
원출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 2019년03월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/029664
(87) 국제공개번호 WO 2014/145028
국제공개일자 2014년09월18일
(30) 우선권주장
61/789,971 2013년03월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02010051373 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
데시페라 파마슈티칼스, 엘엘씨.
미국 매사추세츠 (우편번호 02451) 왈담 스미스 스트리트 200
(72) 발명자
카우프만 마이클 디.
미국 캔자스주 66047 로렌스 뮤어필드 드라이브 4708
콜드웰 티모시 말콤
미국 미주리주 63129 세인트 루이스 힐리 헤이븐 코트 2808
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

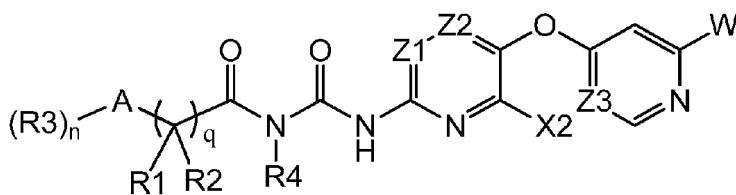
전체 청구항 수 : 총 32 항

심사관 : 신귀임

(54) 발명의 명칭 항암 및 항-증식 활성을 나타내는 N-아실-N'-(피리딘-2-일) 우레아 및 유사체

(57) 요약

기술된 것은 식 I의 화합물이고



식 I

이는 c-FMS (CSF-1R), c-KIT, 및/또는 PDGFR 키나제의 저해를 통한 암, 자가면역 질환 및 대사적 골 장애의 치료에서 유용성이 발견된다. 이들 화합물은 또한 c-FMS, c-KIT, 또는 PDGFR 키나제에 의해 매개된 다른 포유동물 질환의 치료에서 유용성을 발견한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 31/4375 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
A61K 9/0073 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

플린 다니엘 엘.

미국 캔자스주 66047 로렌스 블랙잭 오크 드라이브
4165

패트 윌리엄 씨.

미국 캔자스주 66049 로렌스 휘턴 드라이브 801

사마라쿤 타이완카

미국 매사추세츠주 02171 퀸시 유니트 6 이 스완턴
스트리트 122

보게티 락슈미나라야나

미국 앨라배마주 35216 베스타비아 아파트먼트 에
이 콜롬비아나 코트 2938

예이츠 카렌 엠.

미국 인디애나주 46037 피셔스 페이브스톤 코트
12745

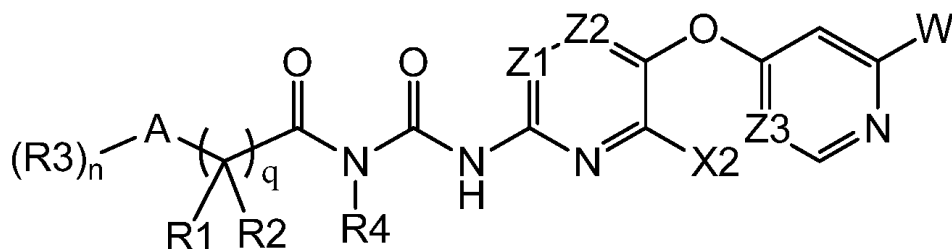
명세서

청구범위

청구항 1

식 6의 화합물을 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 식 3의 화합물을 생성하는 단계; 및

상기 식 3의 화합물을 식 5의 화합물과 반응시켜 식 I의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체의 제조 방법.



식 I

상기 식 I에서,

A는 C1-C6 알킬, 알킬 사슬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 듀테로-C1-C6 알킬, 분지쇄 C3-C8알킬, 알킬이 완전히 또는 부분적으로 불소화된 플루오로-C1-C6알킬, C3-C8카보시클릴, C6-C12 스피로비시클로알킬, 아다만틸, 비시클로[2.2.1]헵타닐, 비시클로[2.2.2]옥틸 또는 4 내지 8원 헤테로시클릭 링으로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 각각의 A 모이어티(moiety)는 한 개, 두 개, 또는 세 개의 R3 모이어티로 추가로 치환될 수 있고;

W는 C5-C6헤테로아릴 또는 페닐이고, 각각의 W는 한 개, 두 개, 또는 세 개의 R5에 의해 임의로 치환되고;

X1 및 X2 및 X3 각각은 개별적으로 그리고 독립적으로, 수소, C1-C6 알킬, 또는 알킬 사슬이 부분적으로 또는 완전히 불소화된 플루오로-C1-C6 알킬이고;

Z1은 CX3 또는 N이고;

Z2는 CX1 또는 N이고;

Z3은 CH 또는 N이고;

각각의 R1 및 R2는 개별적으로 그리고 독립적으로, H, C1-C6 알킬, 알킬이 완전히 또는 부분적으로 불소화된 플루오로-C1-C6알킬, 하이드록실, C1-C6 알콕시, 알콕시의 알킬 그룹이 완전히 또는 부분적으로 불소화된 플루오로-C1-C6알콕시, 또는 시아노이고;

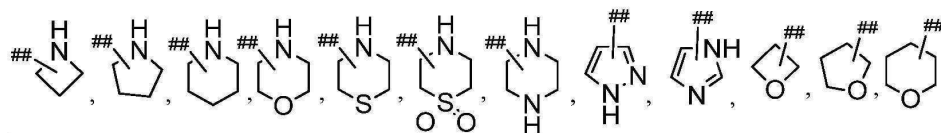
각각의 R3은 개별적으로 그리고 독립적으로, H, 할로젠, C1-C6 알킬, 알킬 사슬이 부분적으로 또는 완전히 불소화된 플루오로-C1-C6 알킬, 분지쇄 C3-C8 알킬, C3-C8 시클로알킬, C1-C6 알콕시, 알콕시의 알킬 사슬이 부분적으로 또는 완전히 불소화된 플루오로-C1-C6 알콕시, 분지쇄 C3-C6 알콕시, 하이드록실, 또는 시아노이고;

R4는 수소이고;

각각의 R5는 개별적으로 그리고 독립적으로, 수소, C1-C6 알킬, 알킬 사슬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 듀테로-C1-C6 알킬, 분지쇄 C3-C8 알킬, 할로젠, 시아노, 알킬 사슬이 부분적으로 또는 완전히 불소화된 플루오로-C1-C6 알킬, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, 또는 $-(CH_2)_m-R_7$ 이고, 각각의 알킬 또는 알킬렌은 한 개의 또는 두 개의 C1-C6 알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R6은 개별적으로 그리고 독립적으로, 수소, C1-C6 알킬, 분지쇄 C3-C8 알킬, C3-C8 시클로알킬, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, 또는 $-(CH_2)_m-R_7$ 이고, 각각의 알킬 또는 알킬렌은 한 개의 또는 두 개의 C1-C6 알킬로 임의로 치환되고;

각각의 R7은 독립적으로 그리고 개별적으로,



로 구성된 그룹으로부터 선택되고;

기호 (##)는 R7 모이어티를 함유하는 각각의 R5 또는 R6 모이어티에 대한 부착점이고;

각각의 R7은 $-(R10)_p$ 로 임의로 치환되고;

각각의 R8 및 R9는 개별적으로 그리고 독립적으로, H, C1-C6 알킬, 알킬 사슬이 부분적으로 또는 완전히 불소화된 플루오로-C1-C6 알킬, 또는 분지쇄 C3-C8 알킬이고;

각각의 R10은 개별적으로 그리고 독립적으로, C1-C6 알킬, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR3$, 또는 $-(CH_2)_m-NR8(R9)$ 이고, 각각의 알킬 또는 알킬렌은 한 개의 또는 두 개의 C1-C6 알킬로 임의로 치환되고;

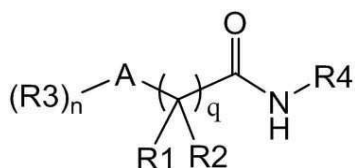
각각 m은 개별적으로 그리고 독립적으로, 0, 1, 2, 또는 3이고;

각각 n은 개별적으로 그리고 독립적으로, 0, 1, 2, 또는 3이고;

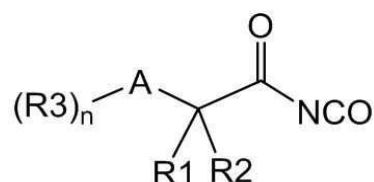
각각 p는 0, 1, 2, 또는 3이고;

각각 q는 0, 1, 2, 또는 3이고;

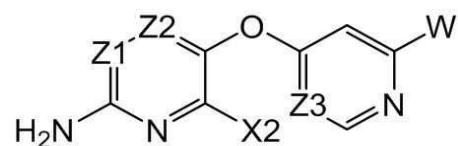
단, Z1 및 Z2 중의 하나만 N이고;



6



3



5

상기 식 6, 식 3 및 식 5에서,

A, R1, R2, R3, n, q, Z1, Z2, X2, Z3, 및 W는 상기 식 I의 화합물에서의 정의와 같다.

청구항 2

제1항에 있어서, 염기의 존재 하에, 상기 식 3의 화합물을 상기 식 5의 화합물과 반응시키는 단계를 추가로 포

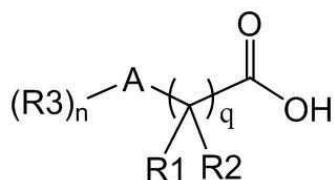
함하는, 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 염기가 트리에틸아민 및 피리딘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 식 4의 화합물로부터 상기 식 6의 화합물을 생성하는 단계를 추가로 포함하는, 제조 방법.



4

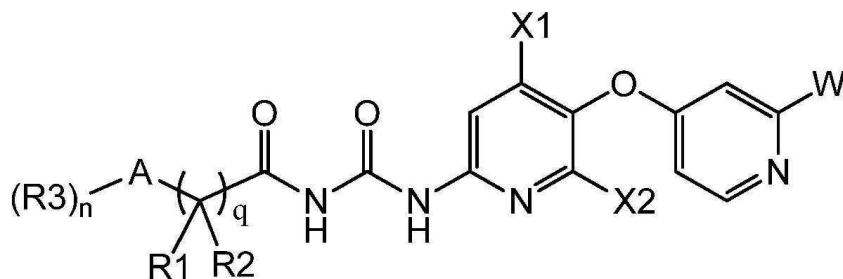
상기 식 4에서, A, R1, R2, R3, n, 및 q는 제1항의 상기 화합물에서의 정의와 같다.

청구항 5

제1항에 있어서, W는 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 및 페닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 Ia의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체인, 제조 방법.



식 Ia

상기 식 Ia에서, A 모이어티는 C1-C6 알킬, 분지쇄 C3-C8알킬, 알킬이 완전히 또는 부분적으로 불소화된 플루오로C1-C6알킬, C3-C8카보시클릴, 또는 4 내지 8원 헤테로시클릭 링으로부터 선택된다.

청구항 7

제6항에 있어서, W는 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 페닐, 및 옥사졸릴로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 각각의 W는 -(R5)_p로 임의로 치환되는, 제조 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, X1은 H이고, X2는 C1-C6 알킬인, 제조 방법.

청구항 9

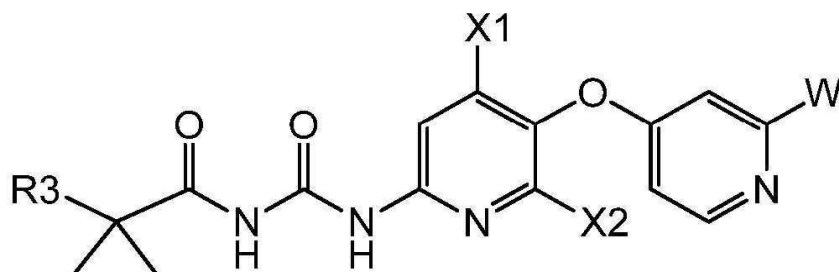
제6항에 있어서, X1은 C1-C6 알킬이고, X2는 H인, 제조 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, X1 및 X2는 H인, 제조 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 Ib의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체 이성질체, 또는 호변체인, 제조 방법.



식 Ib

상기 식 Ib에서, R3은 C1-C6알킬, 수소 또는 C1-C6알콕시이다.

청구항 12

제11항에 있어서, X1은 H이고, X2는 C1-C6 알킬인, 제조 방법.

청구항 13

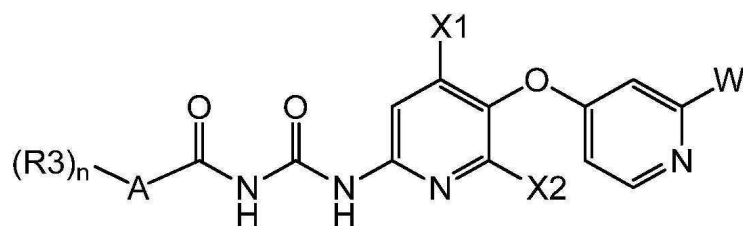
제11항에 있어서, X1은 C1-C6 알킬이고, X2는 H인, 제조 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, X1 및 X2는 H인, 제조 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 Ic의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체 이성질체, 또는 호변체인, 제조 방법.



식 Ic

상기 식 Ic에서, A는 C3-C8 카보시클릴이고, R3은 C1-C6알킬, 수소 또는 C1-C6알콕시이다.

청구항 16

제15항에 있어서, X1은 H이고, X2는 C1-C6 알킬인, 제조 방법.

청구항 17

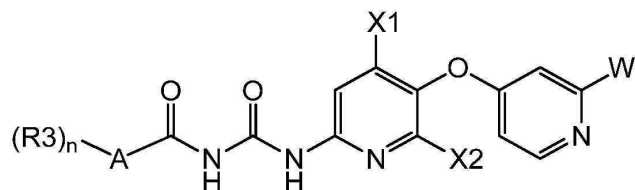
제15항에 있어서, X1은 C1-C6 알킬이고, X2는 H인, 제조 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, X1 및 X2는 H인, 제조 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 화합물은 식 Id의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체인, 제조 방법.



식 Id

상기 식 Id에서, A는 4 내지 8원 헤테로시클릭 링이고, R3은 수소 또는 C1-C6알킬이다.

청구항 20

제19항에 있어서, X1은 H이고, X2는 C1-C6 알킬인, 제조 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, X1은 C1-C6 알킬이고, X2는 H인, 제조 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, X1 및 X2는 H인, 제조 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 제조 방법:

trans-3-플루오로-3-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,

3,3-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드,

3,3-디메틸-N-((5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드,

trans-4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드,

4,4-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산

카복사미드,

3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,

3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-옥소시클로부탄카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,

2-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드,

2-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드,

3,3-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,

4-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,

1-시아노-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,

1-시아노-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,

2-시아노-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,

2-시아노-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드,

3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,

3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드,

N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 trans-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드,
 trans-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드,
 2-시클로헥실-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드,
 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드,
 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 3-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메톡시)부탄아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 2-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드,
 2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드,
 N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-2-카복사미드,
 N-((5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소자졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,
 N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드,
 N-((5-((2-(피리미딘-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,
 N-((5-((2-(옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((6'-(트리플루오로메틸)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2'-(트리플루오로메틸)-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((6-메틸-5-((2'-모르폴리노-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,

2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드,
N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥탄카복사미드,
N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄
카복사미드,
N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클
로부탄카복사미드,
N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
N-((5-((6'-(메틸아미노)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
N-((5-((6'-아미노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드,
N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드,
N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카
복사미드,
3-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미
드,
2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
1-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드,
N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란
-4-카복사미드,
N-((6-메틸-5-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
1-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미
드,
2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
N-((5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
1-메톡시-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
2-에톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아
미드,

N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드,
 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥사비시클로 [2.2.1]헵탄-2-카복사미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드,
 N-((5-((2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드,
 N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-메톡시시클로프로판카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,
 N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드,
 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드,
 N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-

2H-피란-4-카복사미드,
 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,
 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,
 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,
 N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 4-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 1-메톡시-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,
 4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
 N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소자졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,
 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 1-메톡시-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,
 N-((5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드,
 N-((5-((2-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 N-((5-((2-(1-알릴-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드,
 N-((5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드,
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리미딘-2-일)카바모일)피발아미드,
 4-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
 N-((5-((2-(1-에틸-2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 또는
 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)카바모일)피발아미드.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 화합물은 N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드인, 제조 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 화합물은 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드인, 제조 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 화합물은 2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드인, 제조 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 화합물은 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드인, 제조 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 화합물은 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드인, 제조 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 화합물은 N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드인, 제조 방법.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 화합물은 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드인, 제조 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 화합물은 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드인, 제조 방법.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 화합물은 4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드인, 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 우선권
- [0002] 본 출원은 2013년 3월 15에 출원된 미국 가출원 번호 61/789,971호의 이익을 주장한다. 본 출원의 전체 개시물은 참고로서 본 출원에 의존하고 이에 포함된다.
- [0003] 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 기술:
- [0004] 여기에 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 내용은 그의 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다: 서열 리스팅의 컴퓨터 판독가능 포맷 카피 (파일명칭: DECP_063_01US_SeqList_ST25.txt, 날짜 기록: 2014년 3월 15일, 파일 크기 18 킬로바이트).
- [0005] 본 발명의 분야
- [0006] 개시된 것은 c-FMS (CSF-1R), c-KIT, 및/또는 PDGFR 키나제의 저해를 통한 암, 자가면역 질환 및 대사적 골 장애의 치료에서 유용성이 발견되는 화합물이다. 이들 화합물은 또한 c-FMS, c-KIT, 또는 PDGFR 키나제에 의해 매개된 다른 포유동물 질환의 치료에서 유용성을 발견한다.

배경 기술

- [0007] 자가면역 관절염을 포함하는 자가면역 질환은 고 질병률 및 유병률의 상당한 인간 질환을 나타낸다. 류마티스성 관절염은 ~ 0.6%의 세계 인구에 영향을 미친다 (Firestein, G.S., Nature (2003) 423: 356). 조직 항원과 반응하는 자가-항체 발생을 수반하는 적응 면역 반응이 이들 질환의 병인 및 초기 전파에 관여하지만 (Edwards, J.C. et al, New England Journal of Medicine (2004) 350: 2572; Genovese, M.C. et al, New England Journal of Medicine (2005) 353: 1114), 조직 및 관절 손상의 만성 발현은 선천적 면역 반응에 의해 매개된 세포 이벤트에 의해 크게 매개된다 (Firestein, G.S., Nature (2003) 423: 356; Paniagua, R.T. et al, Arthritis Research & Therapy (2010) 12: R32). 만성 조직 손상을 매개하는 선천적 면역 반응으로부터의 기여 세포 타입은 섬유아세포-형 활막세포, 마크로파지, 비만세포, 및 용골세포를 포함한다.
- [0008] 키나제는 세포 증식, 생존, 운동성, 성장 인자에 대한 반응, 및 시토킨 및 다른 프로염증성, 혈관생성촉진, 및 면역조절 물질의 분비를 포함하는 포유동물 세포 기능에서 중요한 역할을 하는 단백질 패밀리를 나타낸다. 따라서, 섬유아세포-형 활막세포, 마크로파지, 비만세포, 및 용골세포에서 이들 이벤트를 매개하는 키나제의 규명은 자가면역 질환의 치료를 위한 새로운 요법에 대한 합리적 접근을 나타낸다.
- [0009] 이마티니브는 암 만성 골수성 백혈병의 치료를 위한 (CML, Druker, B.J. et al, New England Journal of Medicine (2001) 344: 1031) 및 위장관 기질 종양의 치료를 위한 (GIST, Demetri, G.D., et al, New England Journal of Medicine (2002) 347: 472) 시판되는 키나제 저해제이다. 이마티니브는 자가면역 질환 가령 류마티스성 관절염 (Ihara, M.K. et al, Clinical Rheumatology (2003) 22: 362; Eklund, K.K. 및 Joensuu, H., Ann Medicine (2003) 35: 362; Ames, P.R. et al, Journal of Rheumatology (2008) 35: 1682)을 함께 나타내는 암 환자에서 또한 이익을 나타냈다. CML 및 GIST의 치료에서의 그의 효능을 부여하는 이마티니브에 의해 저해되는 키나제는 BCR-ABL 키나제 및 c-KIT 키나제, 각각이다. 이들 두 개의 키나제 외에, 이마티니브에 의해 저해되는 다른 키나제는 c-FMS, PDGFR-*alpha*, 및 PDGFR-*beta*을 포함한다 (Dewer, A.L. et al, Blood (2005) 105: 3127; Fabian, M.A. et al, Nature Biotechnology (2005) 23: 329).
- [0010] 최근의 연구는 활막 마크로파지의 활성화와 관련된 c-FMS 키나제, 섬유아세포-형 활막세포의 활성화와 관련된 PDGFR 키나제, 및 비만세포의 활성화와 관련된 c-KIT 키나제를 확인하였다 (Paniagua, R.T., et al Journal of Clinical Investigation (2006) 116: 2633). c-FMS 키나제는 또한 단핵구의, 류마티스성 관절염에서 관절 손상을 매개하기 위해 모집되는 마크로파지 및 용골세포로의 증식 및 분화와 관련되었다 (Paniagua, R.T. et al, Arthritis Research & Therapy (2010) 12: R32; Yao, Z. et al, Journal of Biological Chemistry (2006) 281: 11846; Patel, S. 및 Player, M.R. Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599; Pixley, F.J. et al, Trends in Cell Biology (2004) 14: 628).
- [0011] 근년, 암 운동성, 침윤, 및 전이에서의 종양 마이크로환경의 중요성은 더욱 명백히 정의되었다. 특히, 종양 진행에서 종양-관련 마크로파지 (TAMs)의 역할이 연구되었다. 이들 호스트 (기질) 마크로파지는 종양 부위 또는 예비-전이성 위치에 모여 종양 환경을 변형시키고 환경이 종양 운동성, 침윤 및 전이에 더욱 도움이 되도록 만든다. 이들 TAMs은 그의 표면 상에 c-FMS 수용체 티로신 키나제 (또한 CSF-1R로서 공지된)를 발현시키고 활성화 리간드 CSF-1 (또한 마크로파지 콜로니 자극 인자, 또는 M-CSF로서 공지된) 및 인터루킨-34 (IL-34)에 결합함에 의해 이 키나제를 통한 신호전달에 의존한다고 공지되어 있다. 이 c-FMS/M-CSF (CSF1-R/CSF-1) 신호전달 축의 활성화는 단핵구 증식, 종양 관련 마크로파지로의 분화, 및 마크로파지 세포 생존의 촉진을 자극하였다. 종양 마이크로환경의 TAM 성분을 자극함에 의해, c-FMS 키나제 활성화는 종양 세포 이동, 침윤, 및 전이와 관련되어 있다 (J. Condeelis 및 J.W. Pollard, Cell (2006) 124: 263; S. Patel 및 M.R. Player, Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599). 마우스 내 c-FMS 키나제에 대한 리간드인 CSF-1의 제거는, 쥐의 모델 유방암에서 종양 진행을 감소시키고 전이를 상당히 감소시키고; 반면 CSF-1의 과발현은 이 모델에서 전이를 가속화시켰다 (E.Y. Lin et al, Journal of Experimental Medicine (2001) 193: 727). 또한, 종양 세포 및 마크로파지 사이의 상호작용이 기술되었고, 여기서 종양 성장 인자 EGF의 마크로파지 분비 및 CSF-1의 종양 세포 분비는 종양 이동 및 침윤을 촉진하는 파라크린 루프를 확립한다. 이 파라크린 루프는 c-FMS 키나제에 대한 항체의 투여에 의해 블록된다 (J. Wyckoff et al, Cancer Research (2004) 64: 7022). 관련된 임상 데이터는 또한 나타난 종양에서의 CSF-1의 과발현은 나쁜 예후의 예측인자임을 입증하였다 (R.D. Leek 및 A.L. Harris, Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7: 177; E.Y. Lin et al, Journal of Mammary Gland Biology Neoplasia (2002) 7: 147). c-FMS 키나제 활성화는 용골세포 분화 및 활성화에 대해 또한 필요하다. 유방암 및 전립선암을 포함하는 다양한 암의 골 전이를 매개함에 있어서의 그의 관련성이 보고되었다 (S. Patel 및 M.R.

Player, Current Topics in Medicinal Chemistry (2009) 9: 599). CSF-1의 고 혈장 농도가 골 전이성 전립선암에서 보고되었고, 전립선암 골 전이에서 용골세포 c-FMS 키나제의 활성화를 시사한다 (H. Ide, et al, Human Cell (2008) 21: 1). c-FMS 저해제는 전이성 골 질환의 모델에서 평가할 때 방사선 골 손상을 감소시킨다고 보고되었다 (C.L. Manthey, et al, Molecular Cancer Therapy (2009) 8: 3151; H. Ohno et al, Mol. Cancer Therapy (2006) 5: 2634). LYVE-1+ 및 LYVE-1- 마크로파지 둘 다의 M-CSF-매개 활성화는 또한 쥐의 모델 암에서 병리학적 혈관형성 및 림프혈관형성을 매개하고, c-FMS 신호전달의 차단은 종양 혈관형성/림프혈관형성의 억제를 유발하였다 (Y. Kubota et al., Journal of Experimental Medicine (2009) 206: 1089). CSF-1R 저해제의 투여는 종양 부위로의 골수 유래 TAMs 및 또한 골수 유래 단핵구 골수성-유래 억제자 세포 (MDSCs)의 모집을 차단하고; 이 차단은 종양 혈관형성의 상당한 감소를 유발하고 항-VEGFR-2 요법과 조합될 때 상승적으로 종양 성장을 억제하였다 (S.J. Priceman, et al. Blood (2010) 115: 1461). 마우스 내 교모세포종 종양의 방사선조사는 종양 크기의 일시적 감소를 유발하고 이후 단지 CD11b 및 F4/80 표면 항원을 발현하는 골수 유래 단핵구의 모집에 의해 매개된 재발된 종양 맥관형성이 발생하는 것으로 나타났다 (M. Kioi et al, Journal of Clinical investigation (2010) 120: 694). CD11b+ 및 F4/80+ 단핵구는 기능적 c-FMS 수용체를 발현시킨다고 또한 공지되어 있다. 따라서, c-FMS 키나제의 저해제의 사용에 의한 종양 침윤성 c-FMS+ 골수 유래 단핵구의 차단은 종양 재발된 맥관형성 및 교모세포종 종양 진행을 방지하는 능력을 부여한다. CSF-1R 차단은 또한 면역성 쥐 유방암 모델에서 면역관용 메카니즘을 역전시키고 CD8+ T-세포-매개 종양 억제를 상향조절함에 의해 항-종양 면역 프로그램의 출현을 촉진하는 것으로 나타났다. 항-종양 면역 프로그램의 복원은 매카니즘적으로 TAM-매개 프로그램된 치사 리간드-1 (PDL-1) 면역관용의 c-FMS 저해제 차단과 연결되었다 (D. G. DeNardo, et al. Cancer Discovery (2011) 1: OF52).

[0012] 따라서, c-FMS 키나제, c-KIT 키나제, 또는 PDGFR 키나제의 작은 분자 저해제는 자가면역 질환의 치료를 위한 새로운 요법에 대한 합리적 접근, 및 특히 선천적 면역 시스템에 의해 매개된 만성 조직 파괴 블록을 제공한다. c-FMS 키나제의 저해는 암의 치료를 위한, 특히 암 침윤, 암 혈관형성 또는 맥관형성, 암 전이, 암 면역관용의 치료를 위한, 및 골 전이에 걸리기 쉬운 암의 치료를 위한 새로운 요법에 대한 합리적 접근을 또한 제공한다.

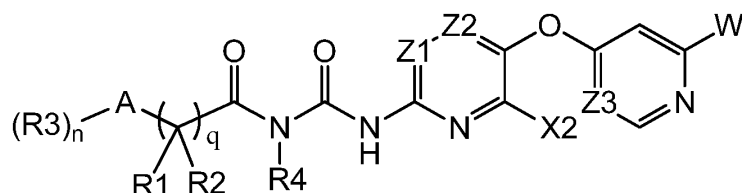
[0013] 시판되는 암 치료제 (ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR 및 다른 키나제)에 의해 표적화된 다른 키나제 저해 없이 자가면역 질환에서 만성 조직 파괴의 원인인 키나제 (c-FMS, c-KIT, PDGFR)를 선택적으로 저해하는 키나제 저해제를 제공할 필요가 있다. 본 발명은 자가면역 질환의 치료를 위한 c-FMS, c-KIT, 및/또는 PDGFR 키나제를 저해하는 신규한 저해제를 개시하고, 이는 또한 ABL, BCR-ABL, KDR, SRC, LCK, LYN, FGFR, MET 및 다른 키나제를 포함하는 다른 키나제를 강력하게 저해하지 않음에 의해 선택성을 나타낸다. 본 발명의 저해제는 c-FMS, c-KIT, 또는 PDGFR 키나제에 의해 매개된 인간 질환을 포함하는 다른 포유동물 질환의 치료에서 또한 유용성을 발견한다. 그러한 질환은, 제한 없이, 암, 자가면역 질환, 및 골 재흡수 질환을 포함한다.

[0014] 그러한 질환은, 제한 없이, 암, 자가면역 질환, 및 골 재흡수 질환을 포함한다.

발명의 내용

[0015] 본 발명의 요약

[0016] 하나의 양상에서, 식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변이성질체가 기술되고:



[0017]

[0018] 식 I

[0019],

[0020] 여기서

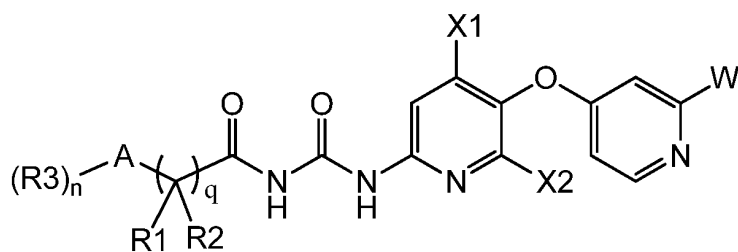
[0021] A는 C1-C6 알킬, 디테로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 중수소화됨, 분지쇄 C3-C8알킬, 플루오로C1-C6알킬, 여기서 상기 알킬은 완전히 또는 부분적으로 불소화됨, C3-C8카보시클릴, C6-C12

스피로비시클로알킬, 아다만틸, 비시클로[2.2.1]헵타닐, 비시클로[2.2.2]옥틸, 또는 4-8 원 헤테로시클릭 링으로 구성된 그룹으로부터 취해지고, 및 여기서 각각의 A 모이어티는 하나, 두 개, 또는 세 개의 R3 모이어티로 추가로 치환될 수 있고;

- [0022] W는 C5-C6헤테로아릴 또는 페닐, 및 여기서 각각의 W는 하나, 두 개, 또는 세 개의 R5에 의해 임의로 치환됨;
- [0023] X1 및 X2 및 X3 각각은 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화됨;
- [0024] Z1는 CX3 또는 N;
- [0025] Z2는 CX1 또는 N;
- [0026] Z3는 CH 또는 N;
- [0027] 각각의 R1 및 R2는 개별적으로 및 독립적으로 H, C1-C6 알킬, 플루오로-C1-C6알킬, 여기서 상기 알킬은 완전히 또는 부분적으로 불소화됨, 하이드록실, C1-C6 알콕시, 플루오로-C1-C6알콕시 여기서 상기 알킬 기는 완전히 또는 부분적으로 불소화, 또는 시아노;
- [0028] 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 H, 할로젠, C1-C6 알킬, 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화됨, 분지쇄 C3-C8 알킬, C3-C8 시클로알킬, C1-C6 알콕시, 플루오로-C1-C6 알콕시, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화됨, 분지쇄 C3-C6 알콕시, 하이드록실, 또는 시아노;
- [0029] 각각의 R4는 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 분지쇄 C3-C8 알킬;
- [0030] 각각의 R5는 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 듀테로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 중수소화됨, 분지쇄 C3-C8 알킬, 할로젠, 시아노, 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화됨, $-(CH_2)_m-C(O)NR_8(R_9)$, $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, $-(CH_2)_m-C(O)R_7$, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, 또는 $-(CH_2)_m-R_7$, 여기서 각각의 알킬 또는 알킬렌은 하나의 또는 두 개의 C1-C6 알킬로 임의로 치환됨;
- [0031] 각각의 R6는 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 분지쇄 C3-C8 알킬, C3-C8 시클로알킬, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_8$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, 또는 $-(CH_2)_m-R_7$, 여기서 각각의 알킬 또는 알킬렌은 하나의 또는 두 개의 C1-C6 알킬로 임의로 치환됨;
- [0032] 각각의 R7는 독립적으로 및 개별적으로 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택되고
-
- [0033] .
- [0034] 및 여기서 기호 (##)는 R7 모이어티를 함유하는 각각의 R5 또는 R6 모이어티에 대한 부착점;
- [0035] 각각의 R7는 $-(R_{10})_p$ 로 임의로 치환되고;
- [0036] 각각의 R8 및 R9는 개별적으로 및 독립적으로 H, C1-C6 알킬, 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화됨, 또는 분지쇄 C3-C8 알킬;
- [0037] 각각의 R10는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6 알킬, $-(CH_2)_m-CN$, $-(CH_2)_m-OR_3$, $-(CH_2)_m-NR_8(R_9)$, 또는 $-(CH_2)_m-C(O)-R_6$, 여기서 각각의 알킬 또는 알킬렌은 하나의 또는 두 개의 C1-C6 알킬로 임의로 치환됨;
- [0038] 각각 m는 개별적으로 및 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3;
- [0039] 각각 n는 개별적으로 및 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3;
- [0040] 각각 p는 0, 1, 2, 또는 3;
- [0041] 각각 q는 0, 1, 2, 또는 3;

- [0042] 및 단 Z1 및 Z2 중의 단지 하나는 N이다.
- [0043] 식 I의 하나의 구체예에서, A는 C1-C6알킬이다.
- [0044] 식 I의 하나의 구체예에서, A는 분지쇄 C3-C8알킬이다.
- [0045] 식 I의 하나의 구체예에서, A는 플루오로C1-C6알킬, 여기서 상기 알킬은 완전히 또는 부분적으로 불소화된다.
- [0046] 식 I의 하나의 구체예에서, A는 C3-C8카보시클릴이다.
- [0047] 식 I의 하나의 구체예에서, A는 4-8 원 헤테로시클릭 링이다.
- [0048] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 및 페닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0049] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴이다.
- [0050] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 이미다졸릴이다.
- [0051] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 이속사졸릴이다.
- [0052] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 옥사졸릴이다.
- [0053] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 티아졸릴이다.
- [0054] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 트리아졸릴이다.
- [0055] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 피리디닐이다.
- [0056] 식 I의 하나의 구체예에서, W는 페닐이다.
- [0057] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 CX1이고, X1, X2 및 X3은 각각 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0058] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 CX1이고, X1, X2 및 X3은 각각 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0059] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 CX1, X3는 H이고 X1 및 X2은 각각 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0060] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 CX1, X3는 H이고 X1 및 X2 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 C1-C6 알킬이다.
- [0061] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 CX1이고, X1, X2 및 X3은 수소이다.
- [0062] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 N, Z2는 CX1이고 X1 및 X2은 각각 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0063] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 N, Z2는 CX1이고 X1 및 X2은 각각 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0064] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 N, Z2는 CX1이고 X1 및 X2 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 C1-C6알킬이다.
- [0065] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 N, Z2는 CX1이고 X1 및 X2은 수소이다.
- [0066] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 N이고, X2 및 X3은 각각 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0067] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 N이고, X2 및 X3은 각각 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0068] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 N, X3는 H이고, X2는 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0069] 식 I의 하나의 구체예에서, Z1는 CX3, Z2는 N이고, X2 및 X3은 수소이다.
- [0070] 식 I의 하나의 구체예에서, Z3는 CH이다.

- [0071] 식 I의 하나의 구체예에서, Z3는 N이다.
- [0072] 식 I의 하나의 구체예에서, 각각의 R1 및 R2는 개별적으로 및 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0073] 식 I의 하나의 구체예에서, 각각의 R1 및 R2는 H이다.
- [0074] 식 I의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬, 수소, C1-C6알콕시, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0075] 식 I의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬이다.
- [0076] 식 I의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 수소이다.
- [0077] 식 I의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알콕시이다.
- [0078] 식 I의 하나의 구체예에서, R4는 수소이다.
- [0079] 식 I의 하나의 구체예에서, R4는 C1-C6 알킬 또는 분지쇄 C3-C8 알킬이다.
- [0080] 식 I의 하나의 구체예에서, q는 0, 1, 2, 또는 3이다.
- [0081] 식 I의 하나의 구체예에서, q는 0, 1, 또는 2이다.
- [0082] 식 I의 하나의 구체예에서, q는 0 또는 1이다.
- [0083] 식 I의 하나의 구체예에서, q는 0이다.
- [0084] 식 I의 하나의 구체예에서, q는 1이다.
- [0085] 식 I의 하나의 구체예에서, n는 0, 1, 2, 또는 3이다.
- [0086] 식 I의 하나의 구체예에서, n는 0, 1, 또는 2이다.
- [0087] 식 I의 하나의 구체예에서 화합물은 여기서.
- [0088] 식 I의 하나의 구체예에서, n는 0이다.
- [0089] 식 I의 하나의 구체예에서, n는 1이다.
- [0090] 또다른 구체예에서, 식 I의 화합물은 식 Ia의 화합물



- [0091]
- [0092] 식 Ia
- [0093] 여기서 A, X1, X2, R1, R2, R3, W, n 및 q은 위에서 광범위하게 정의된 바와 같음; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체이다.
- [0094] 식 Ia의 하나의 구체예에서, A는 C1-C6알킬이다.
- [0095] 식 Ia의 하나의 구체예에서, A는 분지쇄 C3-C8알킬이다.
- [0096] 식 Ia의 하나의 구체예에서, A는 플루오로C1-C6알킬, 여기서 상기 알킬은 완전히 또는 부분적으로 불소화된다.
- [0097] 식 Ia의 하나의 구체예에서, A는 C3-C8카보시클릴이다.
- [0098] 식 Ia의 하나의 구체예에서, A는 4-8 원 헥테로시클릭 링이다.
- [0099] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 및 페닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

- [0100] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴이다.
- [0101] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 이미다졸릴이다.
- [0102] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 이속사졸릴이다.
- [0103] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 옥사졸릴이다.
- [0104] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 티아졸릴이다.
- [0105] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 트리아졸릴이다.
- [0106] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 피리디닐이다.
- [0107] 식 Ia의 하나의 구체예에서, W는 페닐이다.
- [0108] 식 Ia의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0109] 식 Ia의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0110] 식 Ia의 하나의 구체예에서, X1 및 X2 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 C1-C6알킬이다.
- [0111] 식 Ia의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 수소이다.
- [0112] 식 Ia의 하나의 구체예에서, 각각의 R1 및 R2는 개별적으로 및 독립적으로 H 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0113] 식 Ia의 하나의 구체예에서, 각각의 R1 및 R2는 H이다.
- [0114] 식 Ia의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬, 수소, C1-C6알콕시, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0115] 식 Ia의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬이다.
- [0116] 식 Ia의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 수소이다.
- [0117] 식 Ia의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0118] 식 Ia의 하나의 구체예에서, R3는 C1-C6 알콕시이다.
- [0119] 식 Ia의 하나의 구체예에서, q는 0, 1, 2, 또는 3이다.
- [0120] 식 Ia의 하나의 구체예에서, q는 0, 1, 또는 2이다.
- [0121] 식 Ia의 하나의 구체예에서, q는 0 또는 1이다.
- [0122] 식 Ia의 하나의 구체예에서, q는 0이다.
- [0123] 식 Ia의 하나의 구체예에서, q는 1이다.
- [0124] 식 Ia의 하나의 구체예에서, n는 0, 1, 2, 또는 3이다.
- [0125] 식 Ia의 하나의 구체예에서, n는 0, 1, 또는 2이다.
- [0126] 식 Ia의 하나의 구체예에서, n는 0 또는 1이다.
- [0127] 식 Ia의 하나의 구체예에서, n는 0이다.
- [0128] 식 Ia의 하나의 구체예에서 n는 1이다.

[0129] 또다른 구체예에서, 식 I의 화합물은 식 Ib의 화합물

[0130]

[0131] 식 Ib

[0132] 여기서 R3, X1, X2 및 W는 위에서 광범위하게 정의된 바와 같음; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체이다.

[0133] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 C1-C6알킬, 수소 또는 C1-C6알콕시이다.

[0134] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 C1-C6알킬이다.

[0135] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸이다.

[0136] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 수소이다.

[0137] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 C1-C6알콕시이다.

[0138] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메톡시이다.

[0139] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 에톡시이다.

[0140] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 및 페닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0141] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴이다.

[0142] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 이미다졸릴이다.

[0143] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 이속사졸릴이다.

[0144] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 옥사졸릴이다.

[0145] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 티아졸릴이다.

[0146] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 트리아졸릴이다.

[0147] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 피리디닐이다.

[0148] 식 Ib의 하나의 구체예에서, W는 페닐이다.

[0149] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.

[0150] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.

[0151] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 수소이다.

[0152] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1 및 X2 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 C1-C6알킬이다.

[0153] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1는 수소이고 X2는 C1-C6알킬이다.

[0154] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1는 수소이고 X2는 메틸이다.

[0155] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1는 C1-C6알킬이고 X2는 수소이다.

[0156] 식 Ib의 하나의 구체예에서, X1는 메틸이고 X2는 수소이다.

[0157] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0158] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸, 및 W는 피라졸릴이다.

[0159] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸, 및 W는 이미다졸릴이다.

[0160] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸, 및 W는 이속사졸릴이다.

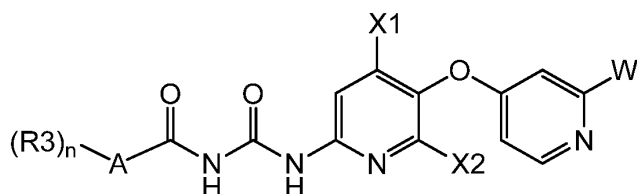
[0161] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸, 및 W는 옥사졸릴이다.

[0162] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸, 및 W는 티아졸릴이다.

[0163] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸, 및 W는 피리디닐이다.

[0164] 식 Ib의 하나의 구체예에서, R3는 메틸, 수소 또는 메톡시이고 X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 메틸, 및 W는 페닐이다.

[0165] 하나의 구체예에서, 식 I의 화합물은 식 Ic의 화합물



[0166]

[0167] 식 Ic

[0168] 여기서 A는 C3-C8 카보시클릴이고 R3, X1, X2, W 및 n은 위에서 광범위하게 정의된 바와 같음; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체이다.

[0169] 식 Ic의 하나의 구체예에서, A는 시클로프로필이다.

[0170] 식 Ic의 하나의 구체예에서, A는 시클로부틸이다.

[0171] 식 Ic의 하나의 구체예에서, A는 시클로펜틸이다.

[0172] 식 Ic의 하나의 구체예에서, A는 시클로헥실이다.

[0173] 식 Ic의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬, 수소, C1-C6알콕시, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.

[0174] 식 Ic의 하나의 구체예에서는 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬인 화합물이다.

[0175] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 0, 1, 또는 2이다.

[0176] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 0 또는 1이다.

[0177] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 0이다.

[0178] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이다.

[0179] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 메틸이다.

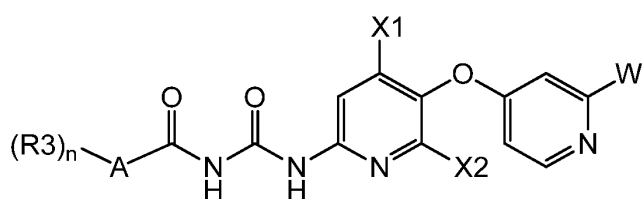
[0180] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 수소이다.

[0181] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 C1-C6알콕시이다.

[0182] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 메톡시이다.

[0183] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 에톡시이다.

- [0184] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0185] 식 Ic의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 트리플루오로메틸이다.
- [0186] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 및 페닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0187] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴이다.
- [0188] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 이미다졸릴이다.
- [0189] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 이속사졸릴이다.
- [0190] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 옥사졸릴이다.
- [0191] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 티아졸릴이다.
- [0192] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 트리아졸릴이다.
- [0193] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 피리디닐이다.
- [0194] 식 Ic의 하나의 구체예에서, W는 페닐이다.
- [0195] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화됨; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체이다.
- [0196] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0197] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 수소이다.
- [0198] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1 및 X2 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 C1-C6알킬이다.
- [0199] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1는 수소이고 X2는 C1-C6알킬이다.
- [0200] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1는 수소이고 X2는 메틸이다.
- [0201] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1는 C1-C6알킬이고 X2는 수소이다.
- [0202] 식 Ic의 하나의 구체예에서, X1는 메틸이고 X2는 수소이다.
- [0203] 하나의 구체예에서, 식 I의 화합물은 식 Id의 화합물



[0204]

[0205] 식 Id

[0206] 여기서 A는 4-8 원 헤테로시클릭 링이고 R3, X1, X2, W 및 n은 위에서 광범위하게 정의된 바와 같음; 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체이다.

[0207] 식 Id의 하나의 구체예에서, A는 테트라하이드로푸라닐이다.

[0208] 식 Id의 하나의 구체예에서, A는 테트라하이드로피라닐이다.

[0209] 식 Id의 하나의 구체예에서, A는 옥세타닐이다.

[0210] 식 Id의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬, 수소, C1-C6알콕시, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.

[0211] 식 Id의 하나의 구체예에서, 각각의 R3는 개별적으로 및 독립적으로 C1-C6알킬이다.

- [0212] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 0, 1, 또는 2이다.
- [0213] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 0 또는 1이다.
- [0214] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 0이다.
- [0215] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이다.
- [0216] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 메틸이다.
- [0217] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 수소이다.
- [0218] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 C1-C6알콕시이다.
- [0219] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 메톡시이다.
- [0220] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 에톡시이다.
- [0221] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0222] 식 Id의 하나의 구체예에서, n는 1이고 R3는 트리플루오로메틸이다.
- [0223] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 피리디닐, 및 페닐로 구성된 그룹으로부터 선택된다.
- [0224] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 피라졸릴이다.
- [0225] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 이미다졸릴이다.
- [0226] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 이속사졸릴이다.
- [0227] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 옥사졸릴이다.
- [0228] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 티아졸릴이다.
- [0229] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 트리아졸릴이다.
- [0230] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 피리디닐이다.
- [0231] 식 Id의 하나의 구체예에서, W는 페닐이다.
- [0232] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, 또는 플루오로-C1-C6 알킬, 여기서 상기 알킬 사슬은 부분적으로 또는 완전히 불소화된다.
- [0233] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 개별적으로 및 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이다.
- [0234] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1 및 X2은 수소이다.
- [0235] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1 및 X2 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 C1-C6알킬이다.
- [0236] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1는 수소이고 X2는 C1-C6알킬이다.
- [0237] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1는 수소이고 X2는 메틸이다.
- [0238] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1는 C1-C6알킬이고 X2는 수소이다.
- [0239] 식 Id의 하나의 구체예에서, X1는 메틸이고 X2는 수소이다.
- [0240] 일부 구체예에서, 본 발명은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함한다: trans-3-플루오로-3-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, 3,3-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드, 3,3-디메틸-N-((5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸

-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드, trans-4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 4,4-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, 3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, 3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-옥소시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 2-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 3,3-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 4-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-시아노-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-시아노-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 2-시아노-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-시아노-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드, N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, trans-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, trans-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드, 2-시클로헥실-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 2-메톡시-2-메

틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 3-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메톡시)부탄아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 2-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-2-카복사미드, N-((5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((5-((2-(피리미딘-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((5-((2-(옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-(트리플루오로메틸)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2'-(트리플루오로메틸)-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((2'-모르폴리노-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드, N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복사미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-(메틸아미노)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-아미노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥

시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드,
N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드,
3-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드,
1-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,
N-((6-메틸-5-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메톡시-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티라미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-메톡시시클로프로판카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드, N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헵탄카복사미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 4-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드,

4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메톡시-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥탄카복사미드, 4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 1-메톡시-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥탄카복사미드, N-((5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-알릴-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 4-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((5-((2-(1-에틸-2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 및 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)카바모일)피발아미드, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상이성질체, 입체이성질체, 또는 호변체.

- [0241] [0199] 특정 구체예에서, 본 발명은 질환의 병인 또는 진행이 적어도 부분적으로 c-FMS, PDGFR- β , 또는 c-KIT 키나제의 키나제의 활성화에 의해 매개된 포유동물 질환을 치료하는 방법을 포함하고, 여기서 키나제는 그의 야생형 형태, 돌이변이 종양 형태, 일탈적 융합 단백질 형태 또는 다형이고, 상기 방법은 효과적인 양의 식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0242] [0200] 다른 구체예에서, 본 발명은 식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0243] 특정 구체예에서, 상기 조성물은 보조제, 부형제, 희석제, 또는 안정화제로부터 선택되는 첨가제를 포함한다.
- [0244] 일부 구체예에서, 본 발명은 암, 위장관 기질 종양, 과증식 질환, 대사 질환, 신경변성 질환, 고형 종양, 흑색종, 교모세포종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유방암, 신장암, 간암, 골육종, 다발성 골수종, 경부 암종, 원발성 종양 부위의 전이, 골 전이 암, 갑상선 유두 암종, 비소세포 폐암, 대장암, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 자가면역성 신염, 루프스, 크론병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 골다공증, 비만세포종, 또는 비만세포 백혈병을 치료하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 효과적인 양의 식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0245] 일부 구체예에서, 본 발명은 교모세포종, 유방암, 췌장암, 원발성 종양 부위의 전이, 또는 골 전이 암을 치료하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 효과적인 양의 식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0246] 본 방법의 특정 구체예에서, 상기 화합물은 경구로, 비경구로, 흡입으로, 또는 피하로 투여된다.
- [0247] 일부 구체예에서, 본 발명은 암, 위장관 기질 종양, 과증식 질환, 대사 질환, 신경변성 질환, 고형 종양, 흑색종, 교모세포종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유방암, 신장암, 간암, 골육종, 다발성 골수종, 경부 암종, 원발성 종양 부위의 전이, 골 전이 암, 갑상선 유두 암종, 비소세포 폐암, 대장암, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 자가면역성 신염, 루프스, 크론병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 골다공증, 비만세포종, 또는 비만세포 백혈병의 치료에서의 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하고, 상기 방법은 효과적인 양의 식 I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0248] 일부 구체예에서, 본 발명은 교모세포종, 유방암, 췌장암, 원발성 종양 부위의 전이, 또는 골 전이 암의 치료에서의 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하고, 상기 방법은 효과적인 양의 식

I의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0249] 일부 구체예에서, 본 발명은, 암, 위장관 기질 종양, 과증식 질환, 대사 질환, 신경변성 질환, 고형 종양, 흑색 종, 교모세포종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 폐암, 유방암, 신장암, 간암, 골육종, 다발성 골수종, 경부 암종, 원발성 종양 부위의 전이, 골 전이 암, 갑상선 유두 암종, 비소세포 폐암, 대장암, 류마티스성 관절염, 골관절염, 다발성 경화증, 자가면역성 신염, 루프스, 크론병, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 골다공증, 비만세포증, 또는 비만세포 백혈병의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0250] 특정 구체예에서, 본 발명은, 교모세포종, 유방암, 췌장암, 원발성 종양 부위의 전이, 또는 골 전이 암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0251] 본 발명의 상세사항은 아래의 첨부된 기술에서 설명된다. 비록 본 명세서에서 기술된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 예시적 방법 및 물질이 이제 기술된다. 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 장점은 설명 및 청구범위로부터 명백하다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥상 명백히 다르게 표시되지 않는 복수도 또한 포함한다. 다르게 정의되어 있지 않다면, 본명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본발명이 속한 기술 분야에서의 숙련가에 의해 통상 이해된다.
- [0252] 이 개시물 전체를 통해, 다양한 특허, 특허 출원 및 간행물이 참고된다. 이들 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시물은 그 전체가 본개시물의 출원일 당시 숙련자에게 공지된 바와 같이 업계 상태를 더욱 완전히 거기에 기술하기 위해, 참고로서 이 개시물에 포함된다. 상기 특허, 특허 출원 및 간행물과 본 개시물 사이에 불일치가 있는 경우 본 개시물이 우선한다.
- [0253] 편의상, 본 명세서에서 사용된 특정 용어, 실시예 및 청구범위를 여기서 수집한다. 다르게 정의되지 않는다면, 이 개시물에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 이 개시물이 속하는 분야에서 본 업계에서의 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 이해된 것과 동일 의미를 가진다. 이 개시물에 제공된 기 또는 용어에 대해 제공된 초기 정의는 다르게 나타내지 않는다면 개별적으로 또는 또다른 기의 일부로서 본 개시물 전체를 통해 기 또는 용어에 적용한다.
- [0254] 이 개시물의 화합물은 어느 및 모든 가능한 이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변 이성질체, 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 따라서, 이 개시물에서 사용된 용어 "화합물", "화합물", "시험 화합물" 또는 "시험 화합물"은 이 개시물의 화합물 및 어느 및 모든 가능한 이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 지칭한다.
- [0255] 정의
- [0256] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 알킬을 지칭하고, 여기서 알킬 사슬 길이는 수의 범위에 의해 나타내어진다. 예시적 구체예에서, 위에서 정의된 바와 같은 "알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소를 함유하는 알킬 사슬 (즉, C1-C6 알킬)을 지칭한다. 알킬 기의 예시는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 및 헥실을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0257] 본 명세서에서 사용된 용어 "분지쇄 알킬"은 알킬 사슬을 지칭하고 여기서 사슬 내 분지점이 존재하고, 사슬 내 탄소의 총수는 수의 범위에 의해 나타내어진다. 예시적 구체예에서, "분지쇄 알킬"은 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 탄소를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 알킬 사슬 (즉, 분지쇄 C3-C8 알킬)을 지칭한다. 분지쇄 알킬 기의 예시는 이소-프로필, 이소-부틸, 2차-부틸, 및 3차-부틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-헥실, 및 3-헥실을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0258] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시"는 -O-(알킬)을 지칭하고, 여기서 "알킬"은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0259] 본 명세서에서 사용된 용어 "분지쇄 알콕시"는 -O-(분지쇄 알킬)을 지칭하고, 여기서 "분지쇄 알킬"은 위에서 정의된 바와 같다.
- [0260] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬렌"은 두 개의 다른 원자 사이에 위치한 알킬 모이어티를 지칭한다. 예시적 구체예에서, "알킬렌"은 1, 2, 또는 3 탄소를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 알킬 모이어티를 지칭한다. 알킬렌 기의 예시는 -CH₂-, -CH₂CH₂-, 및 -CH₂CH₂CH₂-을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예시적 구체예에서, 알킬렌 기는 분지쇄이다.

- [0261] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬닐"은 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 탄소 사슬을 지칭한다. 예시적 구체예에서, "알킬닐"은 2 또는 3 탄소를 함유하는 (즉, C2-C3 알킬닐) 위에서 기술된 바와 같은 탄소 사슬을 지칭한다. 알킬닐 기의 예시는 에틴 및 프로핀을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0262] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴"은 시클릭 탄화수소를 지칭하고, 여기서 상기 링은 상기 링 구성원 사이에서 공유된 탈국소화된 π 전자 (방향성)를 특징으로하고, 여기서 링 원자의 수는 수의 범위에 의해 나타내어진다. 예시적 구체예에서, "아릴"은 6, 7, 8, 9, 또는 10 링 원자를 함유하는 위에서 기술된 바와 같은 시클릭 탄화수소 (즉, C6-C10 아릴)을 지칭한다. 아릴 기의 예시는 벤젠, 나프탈렌, 테트라린, 인덴, 및 인단을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0263] 본 명세서에서 사용된 용어 "시클로알킬" 또는 "카보시클릴"은 모노시클릭 포화 탄소 링을 지칭하고, 여기서 링 원자의 수는 수의 범위에 의해 나타내어진다. 예시적 구체예에서, "시클로알킬" 또는 "카보시클릴"은 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 링 원자를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 탄소 링 (즉, C3-C8 시클로알킬)을 지칭한다. 시클로알킬 기의 예시는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0264] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드를 지칭한다.
- [0265] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릴"은 시클릭 탄화수소를 지칭하고, 여기서 적어도 하나의 링의 원자는 O, N, 또는 S이고, 여기서 링 원자의 수는 수의 범위에 의해 나타내어진다. 여기서 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 모이어티는 상기 헤테로시클릴 링이 인접한 모이어티에 연결되는 C 또는 N 결합수를 가진다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 상기 헤테로시클릴로부터의 링 N 원자는 상기 헤테로시클릭 모이어티의 결합 원자이다. 예시적 구체예에서, "헤테로시클릴"은 4, 5, 6, 7 또는 8 링 원자를 함유하는 모노- 또는 바이-시클릭 탄화수소 (즉, C4-C8 헤테로시클릴)을 지칭한다. 헤테로사이클 기의 예시는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 피란, 티오피란, 티오모르폴린, 티오모르폴린 S-옥사이드, 티오모르폴린 S-디옥사이드, 옥사졸린, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 테트라하이드로피란, 티안, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아졸리딘, 디옥솔란, 디티올란, 피페라진, 옥사진, 디티안, 디옥산 및 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0266] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 시클릭 탄화수소를 지칭하고, 여기서 적어도 하나의 링의 원자는 O, N, 또는 S이고, 상기 링은 탈국소화된 π 전자 (방향성)를 특징으로하고 상기 링 구성원 사이에서 공유되고, 및 여기서 링 원자의 수는 수의 범위에 의해 나타내어진다. 여기서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 모이어티는 상기 헤테로아릴 링이 인접한 모이어티에 연결되는 C 또는 N 결합수를 가진다. 예를 들면, 일부 구체예에서, 상기 헤테로아릴로부터의 링 N 원자는 상기 헤테로아릴 모이어티의 결합 원자이다. 예시적 구체예에서, "헤테로아릴"은 5 또는 6 링 원자를 함유하는 위에서 기술된 바와 같은 시클릭 탄화수소 (즉, C5-C6 헤테로아릴)을 지칭한다. 헤테로아릴 기의 예시는 피롤, 푸란, 티엔, 옥사졸, 티아졸, 이속사졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 및 트리아진을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0267] 용어 "스피로비시클로알킬"은 상기 두 개의 링이 단지 하나의 원자를 통해 연결된 비시클릭 포화 탄소 링 시스템을 지칭한다. 스피로비시클로알킬 링은, 비제한적으로 스피로[2.2]펜타닐, 스피로[2.3]헥사닐, 스피로[2.4]헵타닐, 스피로[3.3]헵타닐, 스피로[2.5]옥타닐, 스피로[3.4]옥타닐, 스피로[2.6]노나닐, 스피로[3.5]노나닐, 스피로[4.4]노나닐, 스피로[2.7]데카닐, 스피로[3.6]데카닐, 스피로[4.5]데카닐, 스피로[3.7]운데카닐, 스피로[4.6]운데카닐, 스피로[5.5]운데카닐, 스피로[4.7]도데카닐, 및 스피로[5.6]도데카닐로부터 취해진다.
- [0268] 본 명세서에서 사용된 모이어티와 관련된 용어 "치환된"은 모이어티 상 어느 허용가능한 위치에서 모이어티에 부착된 추가 치환기를 지칭한다. 다르게 나타내지 않는다면, 모이어티는 탄소, 질소, 산소, 황, 또는 어느 다른 허용가능한 원자를 통해 결합할 수 있다.
- [0269] 본 명세서에서 사용된 용어 "염"은 유리 산의 알칼리 금속 염을 형성하기 위해 및 유리 염기층의 부가 염을 형성하기 위해 통상적으로 사용된 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능하다면 염의 특성은 중요하지 않다. 적합한 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 예시적 약제학적 염이 Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*; Verlag Helvetica Chimica Acta/Wiley-VCH: Zurich, 2002에 개시되어 있고, 그의 내용은 참고로서 그의 전체가 여기에 포함된다. 무기 산의 특정 비-제한 실시예는 하이드로클로릭산, 하이

드로브로믹산, 하이드로요오드산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이다. 적절한 유기 산은 제한 없이, 지방족, 시클로 지방족, 방향족, 아릴지방족, 및 헤테로시클릴을 함유하는 카복시산 및 설폰산, 예를 들면 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 스테아르산, 살리시클릭산, *p*-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (팜산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 톨루엔설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 설파닐산, 시클로헥실아미노설폰산, 알젠산, 3-하이드록시부티르산, 갈락타르산 또는 갈락투론 산을 포함한다. 여기서 개시된 유리 산-함유 화합물의 적합한 약제학적으로 허용가능한 염은 제한 없이, 금속성 염 및 유기 염을 포함한다. 예시적 금속성 염은 적절한 알칼리 금속 (그룹 Ia) 염, 알칼리토 금속 (그룹 IIa) 염, 및 다른 생리학적 허용가능한 금속을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 그러한 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐 및 아연으로부터 제조할 수 있다. 예시적 유기 염은 1차 아민, 2차 아민, 3차 아민 및 4차 암모늄 염, 예를 들면, 트로메타민, 디에틸아민, 테트라-*N*-메틸암모늄, *N,N'*-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (*N*-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조할 수 있다.

- [0270] 본 명세서에서 사용된 용어 "투여하다" "투여하는, 또는 "투여"는 직접 화합물 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 지칭한다.
- [0271] 본 명세서에서 사용된 용어 "담체"는 담체, 부형제, 및 희석제를 포함하고, 약제학적 물질을 신체의 하나의 장기, 또는 부분으로부터, 신체의 또다른 장기 또는 부분으로 운반 또는 운송함에 수반되는 물질, 조성물 또는 비히클, 가령 액체 또는 고체 필러, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다.
- [0272] 용어 "장애"는 다르게 나타내지 않는다면 용어 질환, 상태, 또는 아픔을 의미하고 이와 상호교환가능하게 이 개시물에서 사용된다.
- [0273] 용어 "효과적인 양" 및 "치료적으로 효과적인 양"은 이 개시물에서 상호교환가능하게 사용되고, 개체에게 투여될 때, 개체 내 장애의 증상을 감소시킬 수 있는 화합물의 양을 지칭한다. "효과적인 양" 또는 "치료적으로 효과적인 양"을 포함하는 실제 양은 치료될 특정 장애, 장애 경증도, 환자 크기 및 건강, 및 투여 경로를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 많은 조건에 따라 다르다. 숙련된 의학적 실무자는 의학적 분야에서 공지된 방법을 사용하여 적절한 양을 쉽게 결정할 수 있다.
- [0274] 본 명세서에서 사용된 용어 "분리된" 및 "정제된"은 반응 혼합물 또는 천연 공급원의 다른 성분으로부터 분리된 성분을 지칭한다. 특정 구체예에서, 분리물은 분리물의 중량으로 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 98%의 상기 화합물 또는 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다.
- [0275] 본 명세서에서 사용된 구절 "약제학적으로 허용가능한"은 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험 비에 적합한, 인간 및 동물의 조직과의 접촉에서의 사용을 위해 적합한, 적절한 의학적 판단의 범위 이내인 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0276] 이 개시물에서 사용된, 용어 "환자" 또는 "개체"는 제한 없이, 인간 또는 동물을 포함한다. 예시적 동물은 포유 동물 가령 마우스, 래트, 기니아피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비, 또는 레수스 원숭이를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0277] 용어 "치료," "치료하다" 및 "치료하는"은 암이 실제로 제거되지 않는다하더라도 하나 이상의 증상을 완화, 지연 또는 역전시키고 암 진행을 지연시키는 활성 화합물의 투여와 같이, 환자가 겪는 암에 대한 전체 범위의 개입을 포함한다고 의도된다. 치료는 질환을 치료, 향상 또는 적어도 부분적으로 완화할 수 있다.
- [0278] 구조적, 화학적 및 입체화학적 정의는 IUPAC Recommendations, 더욱 특히 Müller, P. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, pp. 1077-1184에 의해 요약된 바와 같이 Physical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1994)에서 사용된 Glossary of Terms 및 Moss, G.P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, pp. 2193-2222에 의해 요약된 바와 같이 Basic Terminology of Stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996)로부터 광범위하게 취해진다.
- [0279] 아트로피성질체는 별도의 화학적 종으로서 분리될 수 있고 단일 결합에 대한 제한된 회전으로부터 발생하는 컨포머의 하위분류로서 정의된다.
- [0280] 구조이성질체 또는 구조적 이성질체는 상이한 배열로 동일 원자를 수반하는 이성질체로서 정의된다.

- [0281] 거울상이성질체는 서로에 대해 거울상이면서 겹칠수 없는 분자 개체의 쌍의 하나로서 정의된다.
- [0282] 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체는 거울상이성질체가 아닌 입체이성질체로서 정의된다. 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체는 거울상과 관련없는 입체이성질체이다. 부분입체이성질체는 물리적 특성에서의 차이 및 어카이랄, 더불어 카이랄 시약에 대한 화학적 거동에서의 차이를 특징으로 하였다.
- [0283] 본 명세서에서 사용된 용어 "호변체"는 한 분자의 한 원자의 프로톤이 다른 원자로 이동하는 현상에 의해 생성되는 화합물을 지칭한다. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, 4th Ed., John Wiley & Sons, pp. 69-74 (1992) 참조. 호변성은 다음 일반 형태의 이성질체화로서 정의되고



- [0284]
- [0285] 여기서 이성질체 (호변이성질체라고 불림)는 쉽게 상호전환가능하고; 기 X, Y 및 Z을 연결하는 원자는 대표적으로 C, H, O, 또는 S 중 어느 하나이고, 및 G는 기 이성질체화 동안 전자제거 또는 핵제거되는 기이다. 전자제거가 H⁺일 때 가장 흔한 경우는 또한 "프로토티로피"로서 공지된다. 호변이성질체는 이성질체가 분리가능인지 여부와 무관하게, 호변성으로부터 발생하는 이성질체로서 정의된다.
- [0286] 예시된 본 발명의 화합물은 바람직하게는 약제학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 약제학적 조성물로서 제제화되고 다양한 경로로 투여된다. 바람직하게는, 그러한 조성물은 경구 투여용이다. 그러한 약제학적 조성물 및 이를 제조하기 위한 공정은 본 업계에서 널리 공지되어 있다. 예를 들면, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al.*, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995) 참조.
- [0287] 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은, 본 업계에서 공지되어 있는 다양한 절차, 더불어 하기 기술된 것들에 의해 제조될 수 있다. 특정 합성 단계는 식 I 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하기 위해 상이한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0288] 식 Ia의 화합물의 합성에서 초기 출발 물질로서 사용된 화합물은 널리 공지되어 있고, 상업적으로 이용가능하지 않는 한, 본 업계에서 통상의 숙련가에 의해 통상적으로 사용된 표준 절차에 의해 제공된 특정 참고문헌을 사용하여 쉽게 합성되거나, 또는 일반 참고문헌에서 발견된다.
- [0289] 공지된 절차 및 방법의 예시는 일반 참고문헌 가령 *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Inc, 1989; *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; *Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure*, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001; *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, 등 및 거기에 언급된 참고문헌에 기술된 것들을 포함한다.
- [0290] 중간체 및 예시된 화합물의 구조를 명명하기 위해 ChemDraw 버전 10 또는 12 (CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA)을 사용하였다.
- [0291] 다음 약어가 이 개시물에서 사용되고 다음 정의를 가진다 : "ADP"는 아데노신 디포스페이트 "진한"은 농축된이고, "CDI"는 1,1'-카보닐디이미다졸, "DBU"는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔, "DCE"는 1,2-디클로로에탄, "DCM"는 디클로로메탄, "DIEA"는 *N,N*-디이소프로필에틸아민, "DMA"는 *N,N*-디메틸아세트아미드, "DMAP"는 4-(디메틸아미노)피리딘, "DMF"는 *N,N*-디메틸포름아미드, "DPPF"는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센, "DMSO"는 디메틸설폭사이드, "DPPA"는 디페닐포스프릴 아지드, "EDC"는 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, "ESI"는 전기분무 이온화, "Et₂O"는 디에틸에테르, "EtOAc"는 에틸 아세테이트, "EtOH"는 에탄올, "GST"는 글루타티온 S-트랜스퍼라제, "h"는 시간 또는 시간, "Hex"는 헥산, "HOBT"는 1-하이드록시벤조트리아졸, "IC₅₀"는 절반 최대 저해 농도, "IPA"은 이소프로필 알콜을 지칭하고, "LiHMDS"는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, "MeCN"는 아세토니트릴, "MeOH"는 메탄올, "Me₄tBuXPhos"는 디-*tert*-부틸(2',4',6'-트리이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀, "MHz"는 메가헤르츠, "min"는 분 또는 분들, "MS"는 질량 분광법, "MTBE"는 메틸 *tert*-부틸 에테르, "NADH"는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드, "NBS"는 *N*-브로모숙신이미드, "NMR"는 핵 자기 공명, "PBS"는 포스페이트 완충된 식염수, "Pd/C"는 탄소상 팔라듐, "Pd(OAc)₂"는

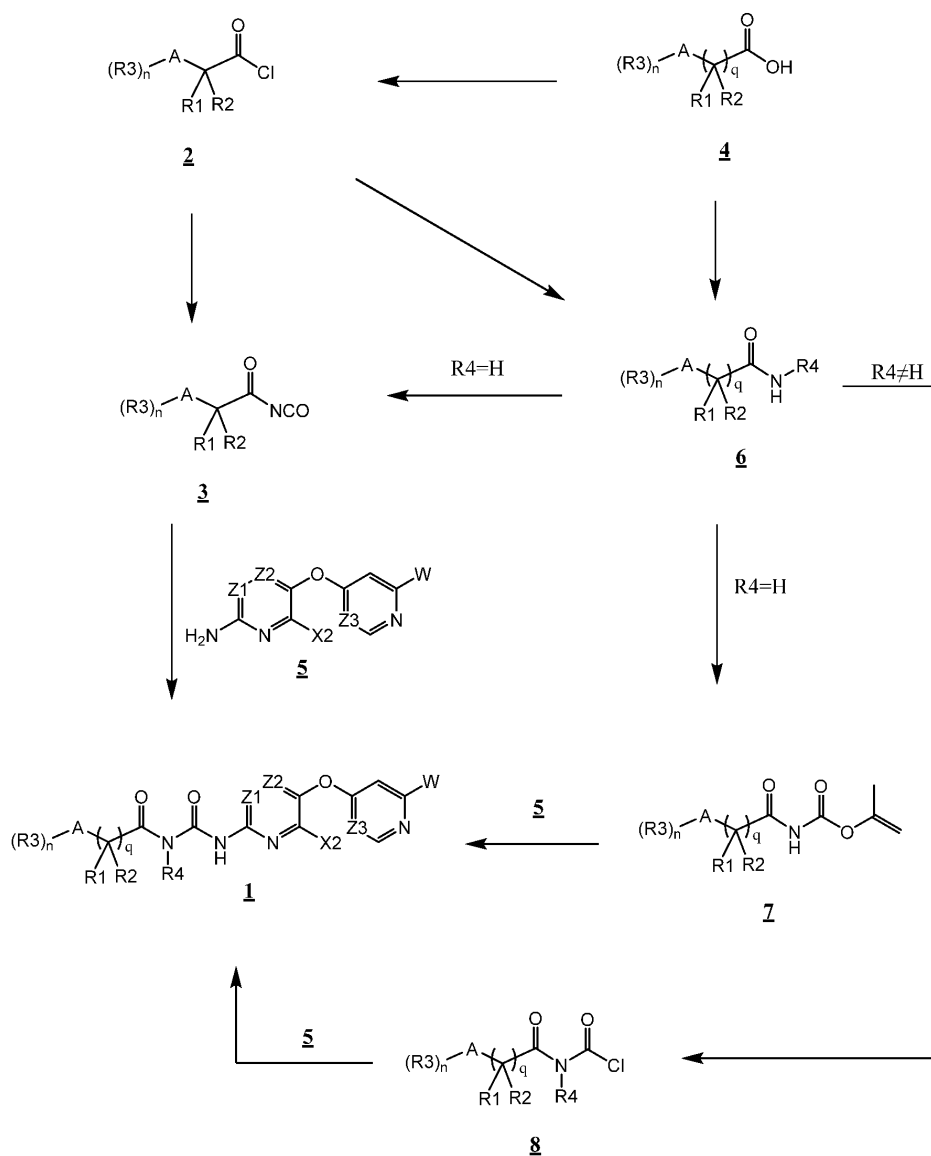
팔라듐(II) 아세테이트, " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ "는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ "는 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ "는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0), "pet 에테르"는 석유 에테르, "prep-HPLC"는 분취용 고 성능 액체 크로마토그래피, "prep-TLC"는 분취용 박층 크로마토그래피, "RT"는 또한 "주변 온도"로서 공지된 실온, 이는 15-25 °C 범위의 정상 실험 온도의 범위로 구성된다고 이해됨, "포화"는 포화, "t-부틸-X-Phos"는 2-디-*tert*-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐, "TBAF"는 테트라부틸암모늄 플루오라이드, "TBTU"는 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트, "TEA"는 트리에틸아민, "TFA"는 트리플루오로아세트산, "THF"는 테트라하이드로퓨란, "Tris"는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, "Xantphos"는 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐, 및 "X-Phos"는 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필바이페닐이다.

[0292] **일반 화학**

[0293] 식 I의 화합물은 하기 반응식 및 첨부된 실시예에 나타난 일반 합성 방법에 의해 제조한다. 이들 반응식의 단계에 적합한 반응 조건은 본 업계에서 널리 공지되어 있고 및 용매 및 공-시약의 적절한 치환은 업계의 기술 범위 이내이다. 본 업계에서의 숙련가는 합성 중간체가 필요시 또는 바람직하면 널리 공지된 기술에 의해 분리/또는 정제될 수 있고, 정제 거의 없이 또는 없이 연이은 합성 단계에서 직접 다양한 중간체를 사용할 수 있음을 이해한다. 또한, 본 업계에서의 숙련가는 어떤 경우, 모이어티가 도입되는 순서가 중요하지 않음을 이해한다. 식 I의 화합물을 생성하기 위해 필요한 단계의 특정 순서는 통상적인 숙련된 화학자가 잘 이해하고 있는 바와 같이 출발 화합물, 및 치환된 모이어티의 상대적인 불안정성에 의존한다. 모든 치환체는, 다르게 나타내지 않는다면 광범위하게 위에서 정의된 바와 같다.

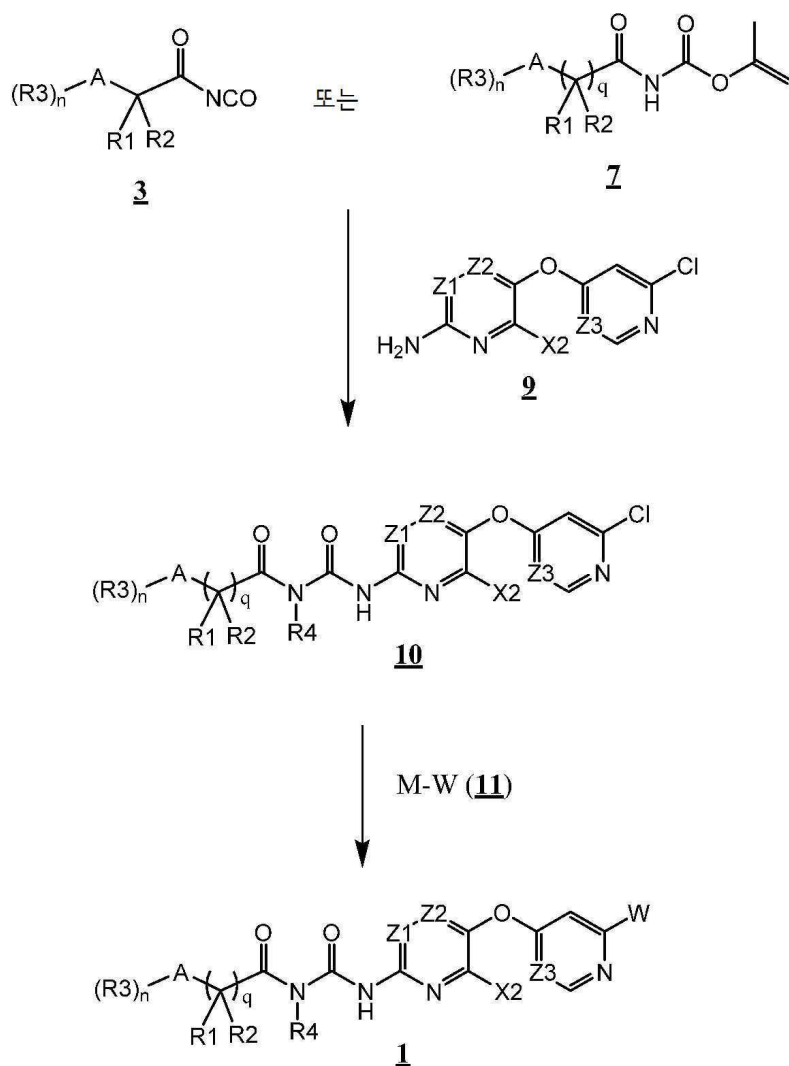
[0294] 식 I의 화합물은 R1, R2, R3 및 W 위치에서 -NH 또는 -OH 모이어티를 함유할 수 있다. 하나 이상의 -NH 또는 -OH 모이어티를 임의로 은폐하기 위해 합성 도중 아민 또는 하이드록실 보호 기를 사용하는 것이 유리할 수 있다는 것이 본 업계에서의 숙련가에 의해 이해된다. 상기 보호 기는 상기 보호 기의 제거를 실행하는 표준 조건을 사용하여 어느 연이은 중간체로부터 제거될 수 있어서 화합물 1의 합성을 유도하고, 그 조건은 본 업계에서의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 반응식에서 특정되지 않은 경우, 하기 반응식에서 나타내어진 R1, R2, R3 및 W 모이어티가 합성 순서에서 어느 적절한 시간에서 제거될 수 있는 표준 아미노 또는 하이드록실 보호 기를 임의로 함유할 수 있음이 본 업계에서의 숙련가에 의해 이해된다.

[0295] 본 발명의 화합물 1은 반응식 1에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 하나의 구체예에서, 식 3의 N-아실이소시아네이트를 대표적으로 염기 가령 트리에틸아민 또는 피리딘의 존재 하에서, 아민 5와 반응시켜, 화합물 1 ($\text{R}_4=\text{H}$)을 제공한다. 이소시아네이트 3는 실버 시아네이트와의 반응에 의해 산 클로라이드 2로부터, 또는 택일적으로 옥살릴 클로라이드와의 반응에 의해 아마이드 6 ($\text{R}_4=\text{H}$)로부터 제조한다. 상업적으로 이용가능하지 않다면, 2 및 6은 쉽게 표준 방법에 의해 산 4로부터 제조할 수 있다. 또다른 구체예에서, 화합물 1 ($\text{R}_4=\text{H}$)은 대표적으로 증가된 온도, 예를 들면 50-80 °C에서 염기, 예를 들면 N-메틸피롤리딘의 존재 하에서, 아민 5와 N-아실 카바메이트 7의 반응에 의해 제조할 수 있다. 카바메이트 7는 강 염기, 예를 들면 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드를 사용한 처리, 및 결과로서 얻어진 음이온을 이소프로페닐 클로로포르메이트로 퀵칭에 의해 7를 제공하여 아마이드 6 ($\text{R}_4=\text{H}$)로부터 제조한다. 또다른 구체예에서, 화합물 1 ($\text{R}_4\neq\text{H}$)는 일반 아민 5으로 카보닐 클로라이드 8 ($\text{R}_4\neq\text{H}$)의 반응에 의해 제조한다. 중간체 8는 포스겐 등과의 반응에 의해 아마이드 6 ($\text{R}_4\neq\text{H}$)로부터 제조한다. 본 업계에서의 숙련가는 반응식 1의 중간체가 즉석에서 분리될 수 있거나 또는 생성되어 사용될 수 있음을 이해한다.



반응식 1

반응식 2은 M-W (11)와 중간체 10의 반응에 의한 화합물 식 1의 택일적 제조를 나타내고 여기서 W는 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티 및 M는 보론산, 보로네이트 에스테르, 트리알킬스타닐 모이어티, 또는 전이 금속-을 촉매화 교차 커플링 반응에서 W-모이어티를 이동시킬 수 있는 다른 모이어티이다. 10의1로의_전환을 위한 조건은 W-모이어티의 특성에 의존하지만, 일반적으로는 임의로 부가적 리간드, 예를 들면 Xantphos의 존재 하에서 팔라듐 촉매, 예를 들면 Pd(PPh₃)₄ 또는 Pd₂(dba)₃의 사용을 포함한다. 이 전환 (Suzuki 커플링 및 Stille 커플링을 포함하는)을 달성하는 일반 조건은 본 업계에서의 숙련가에게 널리 공지되어 있다. 중간체 10는 반응식 1에서 위에서 기술된 바와 같이 이소시아네이트 3 또는 카바메이트 7와 중간체 9의 반응으로부터 쉽게 이용가능하다.



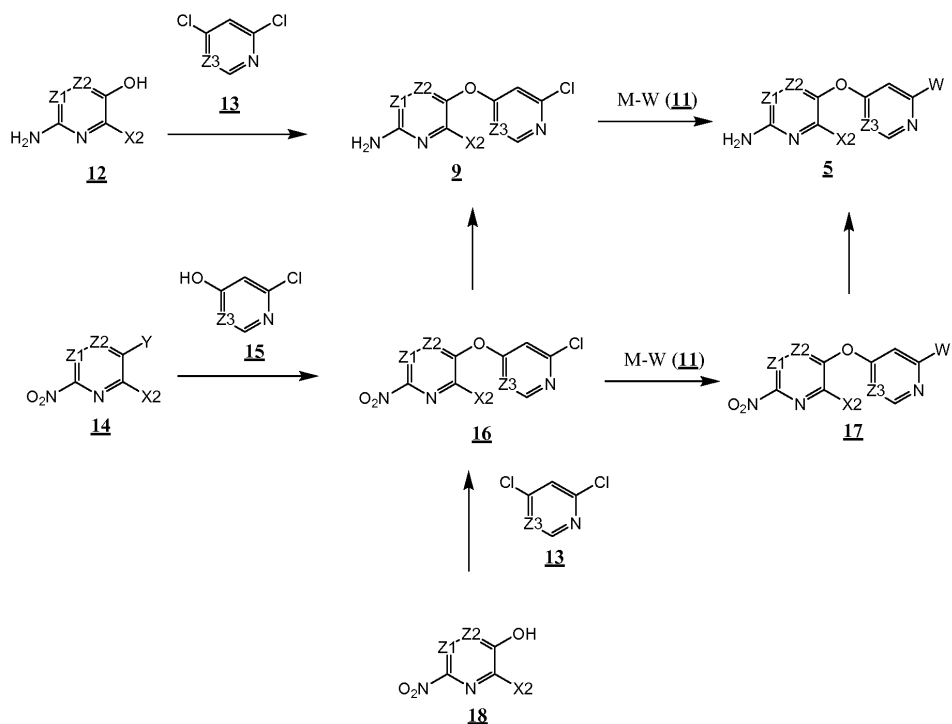
[0299]

[0300]

[0301]

반응식 2

일반 아민 **5** 및 **9**은 반응식 3에 나타난 바와 같이 본 업계에서의 숙련자에게 통상적으로 공지된 방법에 따라 합성될 수 있다. 하나의 구체예에서, 아민 **9**은 디클로라이드 **13**와 **12**의 반응으로부터 직접 제조할 수 있다. 적합한 조건은 **12**, **13** 및 포타슘 tert-부톡사이드를 조합시키는 것 및 용매, 예를 들면 디메틸아세트아미드 내에서 가열시키는 것, 및 80-120 °C의 온도에서 상기 혼합물을 가열시키는 것을 포함한다. 또다른 구체예에서, 아민 **9**은 표준 조건 하에서, 예를 들면 암모늄 클로라이드의 존재 하에서 아연 분말로 처리 또는 Raney 니켈에 걸친 수소화에 의한 환원에 의해 니트로 화합물 **16**으로부터 제조할 수 있다. 니트로 화합물 **16**는 결국 화합물 **14**와 **15**의 반응으로부터 제조하고, 여기서 Y는 할라이드이다. 상기 전환을 실행하는 적합한 조건은 염기, 예를 들면 포타슘 카보네이트와 **15** 및 **14**를 조합시키는 것, 및 상기 혼합물을 용매 가령 디메틸포름아미드 내에서 80-120 °C의 온도에서 가열하여 효과 에테르 형성을 실행하는 것을 포함한다. 또다른 구체예에서, 니트로 **16**는 디클로라이드 **13**와 **18**의 반응에 의해 얻는다. 하나의 구체예에서, 반응식 2와 유사하게, **9**의 **5**로의 추가 전환은 시약 M-W (**11**)와 **9**의 반응 의해 실행되고, 여기서 M는 트리알킬스타닐 또는 보론산 또는 보로네이트 에스테르이다. **9** 의 **5**로의 전환을 위한 조건은 W-모이어티의 특성에 의존하지만, 일반적으로는 첨부된 실시예에 추가로 나타난 바와 같이 팔라듐 촉매의 사용을 포함한다. 또다른 구체예에서, 중간체 **16**은 먼저 중간체 **17**로 변환될 수 있다. 추가로 **17**의 니트로 기의 환원은 일반 아민 **5**를 제공한다.



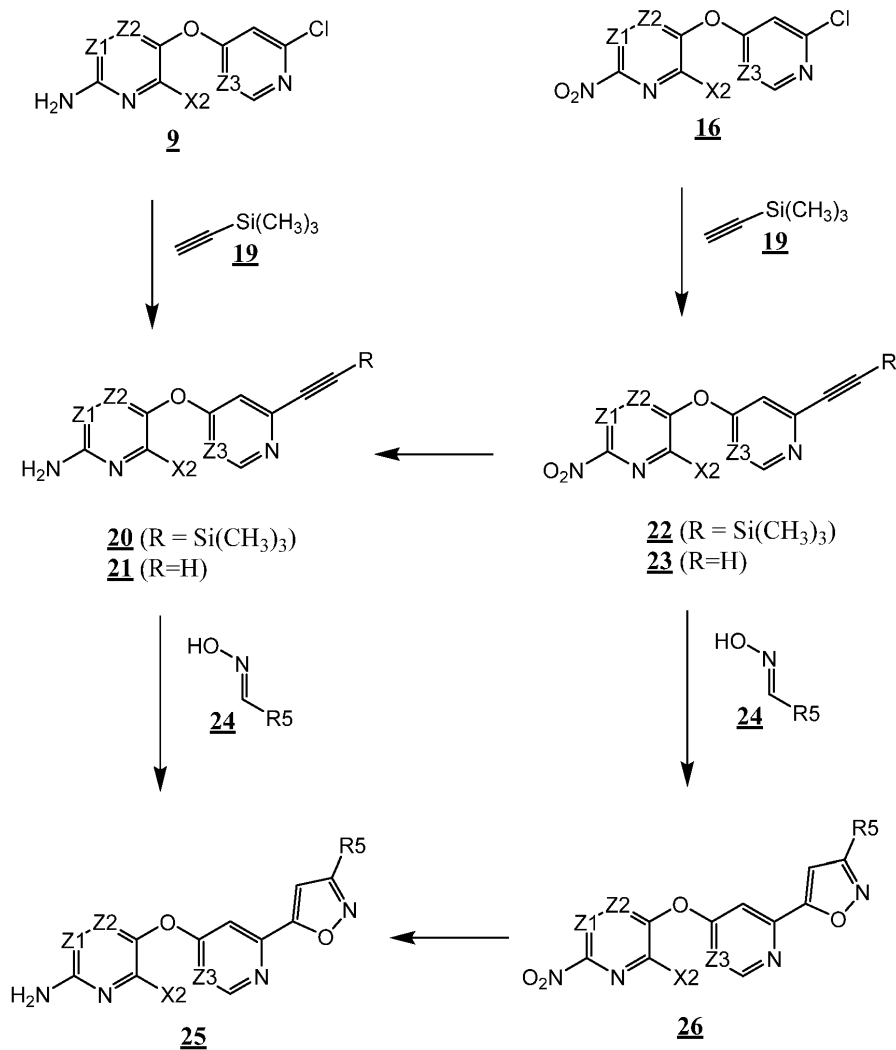
[0302]

[0303]

[0304]

반응식 3

반응식 4은 일반 아민 5의 변형인 아민 25의 합성을 나타내고 여기서 W는 이속사졸-5-일이다. 팔라듐 촉매의 존재 하에서 트리메틸실릴아세틸렌 (19)을 사용한 아민 9의 반응은 20을 얻는다. 트리메틸실릴 기의 제거는 21을 얻는다. 21의 이속사졸 25로의 전환은 옥심 24 유래 시약, N-클로로숙신이미드, 및 트리에틸아민을 사용한 [3+2] 시클로부가에 의해 달성된다. 택일적으로, 아민 25은 니트로-클로라이드 16으로 시작하는 반응의 유사한 순서에 의해 결국 이용가능한 26의 니트로 모이어티의 환원에 의해 제조할 수 있다.



반응식 4

합성 절차 및 본 명세서에서 기술된 방법 및 본 업계에서의 숙련자에게 공지된 방법을 사용하고, 다음 화합물을 제조하였다: trans-3-플루오로-3-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, 3,3-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드, 3,3-디메틸-N-((5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드, trans-4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드, 4,4-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, 3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, 3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-옥소시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-

2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드, 2-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 2-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 3,3-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 4-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-시아노-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드,

1-시아노-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 2-시아노-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-시아노-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드,

N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드, N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, trans-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, trans-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드, 2-시클로헥실-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드,

N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 3-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메톡시)부탄아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 2-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드, 2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드,

4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, 2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-2-카복사미드, N-((5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((5-((2-(피리미딘-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드, N-((5-((2-(옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-(트리플루오로메틸)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2'-(트리플루오로메틸)-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((2'-모르폴리노-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드, N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복사미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-(메틸아미노)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-아미노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드, N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드, 3-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((6-메틸-5-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-

N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사מיד, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사amid, 2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메톡시-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사amid, 2-에톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드, N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사amid, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사amid, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥سابিশ클로 엑소-[2.2.1]헵탄-2-카복사amid, N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드, N-((5-((2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-메톡시시클로프로판카복사amid, N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사amid, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사amid, 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사amid, 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부터칸카복사amid, N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사amid, 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사amid, N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사amid, 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사amid, 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사amid, N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 4-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, 1-메톡시-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사amid, 4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드, N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid,

1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사amid, N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사amid, 1-메톡시-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사amid, N-((5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드,

N-((5-((2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, N-((5-((2-(1-알릴-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드, N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 4-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드, N-((5-((2-(1-에틸-2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드, 및 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)카바모일)피발아미드.

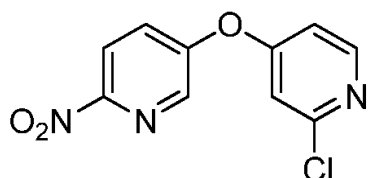
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0308]

실시예

[0309]

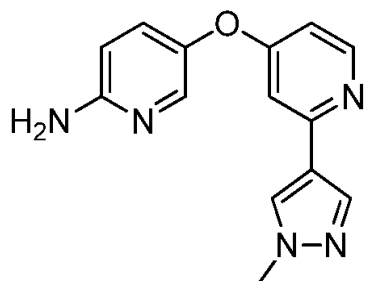
본개시물은 추가로 다음 실시예에 의해 나타내고, 여기서 기술된 특정 절차에 범위 및 사상에서 본 개시물을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 실시예는 특정 구체예를 나타내기 위해 제공되고 이에 의해 본개시물의 범위를 제한하는 것은 의도되지 않음이 이해되어야만 한다. 본 개시물의 사상 및/또는 첨부된 청구범위의 범위를 벗어남 없이, 본 업계에서의 숙련자에게 암시될 수 있는, 그의 다양한 다른 구체예, 변형, 및 동등물일 수 있음이 추가로 이해되어야만 한다.



[0310]

[0311]

실시예 A1: DMF (300 mL) 내 5-브로모-2-니트로피리딘 (15 g, 73.9 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, Cs₂CO₃ (48.2 g, 148 mmol) 및 2-클로로-4-하이드록시피리딘 (10.53 g, 81 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 85 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 실리카겔의 층을 통해 여과하고, EtOAc로 철저히 세척하고, 여액을 5% LiCl로 처리하고 밤새 교반시켰다. 층을 분리하고, 수층을 부가적 EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 내에 용해시키고, 5% LiCl로 처리하고, 1 h 동안 교반시키고, 층을 분리하고 수층을 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MTBE 내에 현탁시키고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 2-클로로-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (6.06 g, 33%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.62 (d, J = 2.4, 1 H), 8.43-8.39 (m, 2 H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z*: 252.0 (M+H⁺).



[0312]

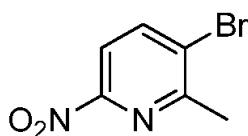
[0313]

실시예 A2: DMF (150 mL) 내 실시예 A1 (14.38 g, 57.1 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (13.08 g, 62.9 mmol) 및 Cs₂CO₃ (55.9 g, 171 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) [Pd(PPh₃)₄] (6.60 g, 5.71 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 90 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 세척하고 여액을 거의-건조까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 처리하고, 5% LiCl로 세척하고 (1x) 및 수층을

다시 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘을 얻었다 (12.28 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 298.1 (M+H⁺).

[0314]

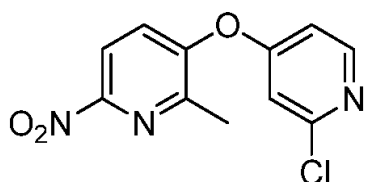
EtOH (200 mL) 및 물 (200 mL) 내 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (11.88 g, 40.0 mmol) 및 NH₄Cl (22.4g, 419 mmol)의 혼합물을 처리하고 철 분말 (22.4 g, 401 mmol)로 조금씩, 0.5 h 동안 교반시키고, 부가적 NH₄Cl (22.4g, 419 mmol) 및 철 분말 (22.4 g, 401 mmol)로 처리하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 EtOAc 및 DCM로 세척하였다. 여액을 물로 세척하고, 수층을 다시 DCM로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (6.4 g, 60%). MS (ESI) *m/z*: 268.1 (M+H⁺).



[0315]

[0316]

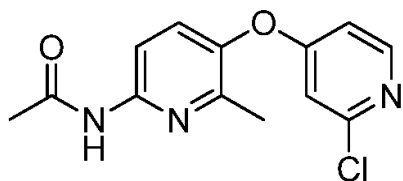
실시예 A3: 황산 (125 mL)의 0℃ 용액을 H₂O₂ (30%, 63.1 mL, 2058 mmol)로 한방울씩 처리하고, 15분 동안 교반시키고, 황산 (125 mL) 내 6-아미노-3-브로모-2-피콜린 (35 g, 187 mmol)의 차가운 용액으로 한방울씩 처리하고, 실온까지 데워지도록 방치하고 4 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 얼음 (1.2 kg) 상으로 붓고 및 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고, DCM 내에 용해시키고, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 수층 여액 및 세척액을 조합시키고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하고 위에서-분리된 고체와 조합시켜 3-브로모-2-메틸-6-니트로피리딘을 얻었다 (25.59 g, 63%). MS (ESI) *m/z*: 218.9 (M+H⁺).



[0317]

[0318]

실시예 A4: DMF (160 mL) 내 **실시예 A3** (25.59 g, 118 mmol), K₂CO₃ (48.9 g, 354 mmol) 및 2-클로로-4-하이드록시-피리딘 (30.6 g, 236 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 100℃에서 밤새 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 물 및 EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 물, EtOAc, 이후 DCM로 세척하였다. 수층 여액을 EtOAc로 추출하고 (2x) 유기 추출물을 유기 여액과 조합시키고, 물, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 MTBE로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 3-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-2-메틸-6-니트로피리딘을 얻었다 (17.16 g, 55%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 266.0 (M+H⁺).



[0319]

[0320]

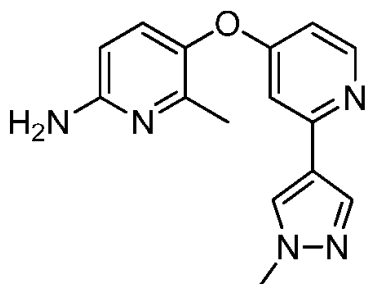
실시예 A5: H₂O (320 mL) 및 MeOH (200 mL) 내 3-하이드록시-2-메틸피리딘 (20.0 g, 183 mmol) 및 Na₂CO₃ (38.8 g, 367 mmol)의 용액을 I₂ (46.5 g, 183 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 HCl (2 M)로 산성화하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 1:1 EtOAc/Hex 내에 현탁시키고, 초음파처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켰다. 여액을 건조까지 농축시키고, DCM로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 제 1 고체와 조합시키고 6-아이오도-2-메틸피리딘-3-올을 얻었다 (20.5 g, 48%). MS (ESI) *m/z*: 236.0 (M+H⁺).

[0321]

DMA (50 mL) 내 6-아이오도-2-메틸피리딘-3-올 (6.8 g, 28.9 mmol), 2,4-디클로로 피리딘 (8.56 g, 57.9 mmol) 및 K₂CO₃ (4.00 g, 28.9 mmol)의 혼합물을 110℃에서 16 h 동안 아르곤 하에서 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H₂O로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 H₂O, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 3-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-아이오도-2-메틸피리딘 (7.35 g, 73 %)를 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 346.9 (M+H⁺).

[0322]

디옥산 (100 mL) 내 3-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-아이오도-2-메틸피리딘 (8.5 g, 24.53 mmol)의 용액을 아르곤으로 살포하고, 아세트아미드 (5.07 g, 86 mmol), Cs₂CO₃ (11.99 g, 36.8 mmol), X-Phos (0.585 g, 1.226 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (1.123 g, 1.226 mmol)로 처리하고 83℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 구조토를 통한 여과를 통해 고체를 제거하고, EtOAc로 잘 행구고, 및 여액을 H₂O, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-(5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)아세트아미드 (3.8 g, 56%)을 회색 고체로서 얻었다. MS (ESI) *m/z*: 278.0 (M+H⁺).



[0323]

[0324]

실시예 A6: 방법 1: 디옥산 (50 mL) 내 **실시예 A5** (3.83 g, 13.79 mmol)의 용액을 아르곤으로 살포하고, H₂O (10 mL) 내 K₂CO₃ (3.81 g, 27.6 mmol)의 용액, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (3.44 g, 16.55 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.637 g, 0.552 mmol)으로 처리하고 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H₂O로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 H₂O, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 3:2 EtOAc/Hex 내에 현탁시키고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켰다. 여액을 건조까지 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하고 분리된 고체와 조합시키고 N-(6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)아세트아미드 (3.88 g, 87%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.60 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84

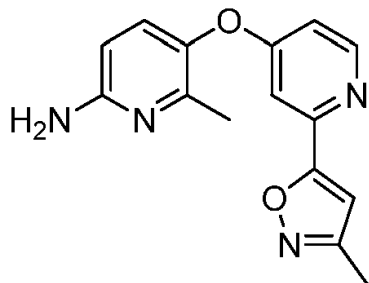
(s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 324.1 ($M+H^+$).

[0325]

THF (30 mL) 내 N-(6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)아세트아미드 (3.88 g, 12.00 mmol)의 용액을 2M HCl (30 mL, 60 mmol)로 처리하고, 65℃에서 6 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 혼합물을 H₂O로 처리하고, 고체 NaHCO₃로 중화하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 3:2 EtOAc/Hex 내에 현탁시키고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (3.1 g, 92%)을 백색 고체로서 얻었다. MS (ESI) m/z : 282.1 ($M+H^+$).

[0326]

방법 2: **실시예 A8** (4.42 g, 18.76 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (5.07 g, 24.38 mmol), 및 디옥산 (60 mL) 및 물 (15 mL) 내 K₂CO₃의 혼합물을 Ar로 살포하고, Pd(PPh₃)₄ (1.084 g, 0.938 mmol)로 처리하고, Ar로 다시 살포하고 90℃에서 6 h 동안 가열하였다. 반응을 실온까지 냉각시키고, 포화 식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 처리하고 (30 mL) 및 간단히 초음파처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고 (10 mL) 및 진공 하에서 건조시켜 적절한 NMR 순도의 생성물을 얻었다 (4.15 g, 79% 수율). 이 물질 (4.15 g, 14.75 mmol)를 THF (300 mL) 및 MeOH (15mL) 내에 용해시키고 티올-변형된 실리카겔 (1.2 mmol 티올/g, 4.92 g, 5.90 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반시키고, 규조토의 패드를 통해 여과하고 EtOAc (300 mL) 및 THF (400 mL)로 세척하였다. 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 처리하고 (30 mL) 및 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고 진공 하에서 80℃에서 건조시키고 5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (3.6 g, 87% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 282.1 ($M+H^+$).



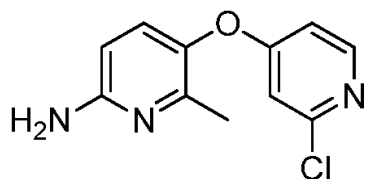
[0327]

[0328]

실시예 A7: DMF (5 mL) 내 **실시예 A5** (0.35 g, 1.260 mmol)의 용액을 아르곤으로 살포하고, TEA (1 mL) 트리메틸실릴아세틸렌 (0.531 mL, 3.78 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.024 g, 0.126 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] (0.088 g, 0.126 mmol)로 처리하고 75℃에서 아르곤 하에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 규조토를 통한 여과를 통해 고체를 제거하고, EtOAc 및 H₂O로 잘 행구고 여액의 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하고 (1x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 물질을 MeOH (20 mL) 내에 용해시키고, K₂CO₃ (300 mg)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, EtOAc로 처리하고, 초음파처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 잘 행구고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-(5-((2-에틸피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)아세트아미드 (102 mg, 30%)을 밝은 적색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.62 (s, 1 H); 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H); 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1 H); 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 1 H); 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1 H); 6.89 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1 H); 4.34 (s, 1 H); 2.22 (s, 3 H); 2.07 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 268.1 ($M+H^+$).

[0329] DMF (1 mL) 내 N-클로로로숙신이미드 (0.153 g, 1.145 mmol)의 용액을 아세트알독심 (0.068 g, 1.145 mmol)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이후 DMF (1 mL) 내 N-(5-((2-에틸닐피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)아세트아미드 (0.102 g, 0.382 mmol) 및 TEA (0.5 mL)의 용액에 부가하고 60℃에서 1h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, H₂O로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 H₂O, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-(6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (110 mg, 89%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.64 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.96 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 325.1 (M+H⁺).

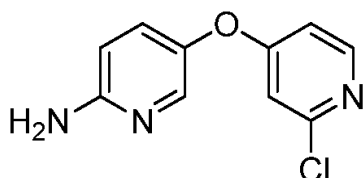
[0330] THF (3 mL) 내 N-(6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)아세트아미드 (0.11 g, 0.339 mmol) 및 2M HCl (1.696 mL, 3.39 mmol)의 혼합물을 60℃에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc 및 H₂O로 처리하고, NaHCO₃로 중화하고, 층을 분리하고 수층을 EtOAc로 추출하였다 (1x). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 6-메틸-5-((2-(3-메틸이속사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 백색 고체로서 얻었다 (90 mg, 94%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1 H); 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H); 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); 6.95 (s, 1 H); 6.89 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H); 6.36 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); 6.00 (s, 2 H); 2.28 (s, 3 H); 2.06 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 283.1 (M+H⁺).



[0331]

[0332] **실시예 A8:** 방법 1: EtOH (37.6 mL) 내 **실시예 A4** (1 g, 3.76 mmol)의 용액을 주석(II) 클로라이드 디하이드레이트 (4.25 g, 18.82 mmol)로 처리하고 80℃에서 30 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ (5 mL)로 천천히 처리하고, 몇 분 동안 교반시키고 규조토를 통해 여과하였다. 여액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 크루드 5-((2-클로로로피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-아민 (645 mg, 73%)을 오렌지색 고체로서 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 236.1 (M+H⁺).

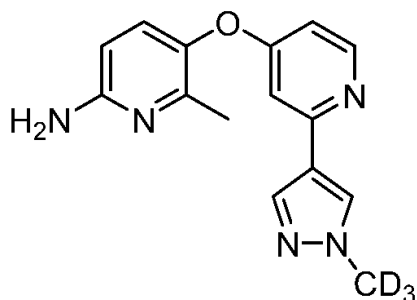
[0333] 방법 2: **실시예 A4** (5.0 g, 18.82 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (30.2 g, 565 mmol)를 MeOH:THF (1:1, 100 mL)의 혼합물 내에 현탁시켰다. 아연 분말 (12.31 g, 188 mmol)를 10 분에 걸쳐 조금씩 부가하고 이후 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 (500 mL) 및 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 5-((2-클로로로피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-아민을 얻었다 (3.72 g, 84%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.02 (s, 2 H), 2.05 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 236.1 (M+H⁺).



[0334]

[0335] **실시예 A9:** MeOH (40 mL) 내 **실시예 A1** (20.00 g, 79 mmol)의 용액을 라니 니켈 (2.00 g, 34.1 mmol)의 존재 하에서 40 psi에서 3 h 동안 수소화하였다. 촉매를 여과를 통해 제거하고, MeOH로 행구고 여액을 건조까지 농축시켜 5-((2-클로로로피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 얻었다 (18.52 g, 105%). MS (ESI) *m/z*:

222.0 (M+H⁺).



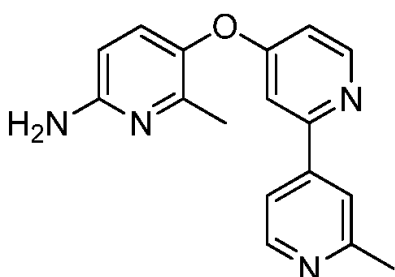
[0336]

[0337]

실시예 A10: DMF (7.45 mL) 내 **실시예 A4** (0.744 g, 2.80 mmol), **실시예 C3** (0.65 g, 3.08 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.74 g, 8.40 mmol)의 현탁액을 0.5 h 동안 초음파처리 하에서 Ar로 살포하고, Pd(PPh₃)₄ (0.323 g, 0.280 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 규조토를 통해 여과하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-메틸-6-니트로-3-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘을 갈색 고체로서 얻었다 (880 mg, 100%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 2.50 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 315.1 (M+H⁺).

[0338]

MeOH (21 mL) 및 THF (21 mL) 내 2-메틸-6-니트로-3-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘 및 NH₄Cl (4.27 g, 80 mmol)의 혼합물을 아연 분말 (2.134 g, 32.6 mmol)로 조금씩 처리하고 실온에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 잘 행구고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 뜨거운 EtOAc 내에 용해시키고, 방치하여 실온까지 냉각시키고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 분홍색 고체로서 얻었다 (1.25 g, 86%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.77 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1 H), 3.26 (s, 1 H), 3.22 (s, 1 H), 2.57 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 285.1 (M+H⁺).

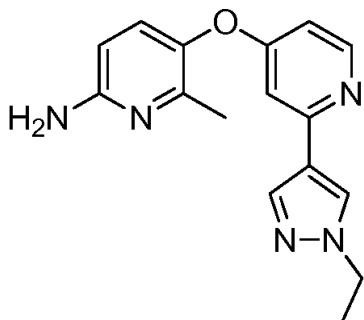


[0339]

[0340]

실시예 A11: 디옥산 (16 mL) 및 물 (4 mL) 내 **실시예 A8** (905 mg, 3.84 mmol), 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.010 g, 4.61 mmol), 포타슘 카보네이트 (1.592 g, 11.52 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (222 mg, 0.192 mmol)의 혼합물을 Ar로 탈기시키고, 밀봉하고 85℃까지 밤새 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc(40 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 규조토를 통해 여과하였다. 유기 상을 분리하고 식염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 메탄올로 희석하고 (5 mL), 티올-변형된 실리카겔 (4 g, 1.4 mmol 티올/g, 5.6 mmol))로 처리하고, 부드럽게 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 실리카겔 플러그를 3% MeOH/EtOAc (2 x 10 mL)로 세척하였다. 여액을 감압에서 증발시키고 잔사를 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 (0-10% MeOH/EtOAc) 6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 갈색 고체로서 얻었다 (806 mg, 71%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1

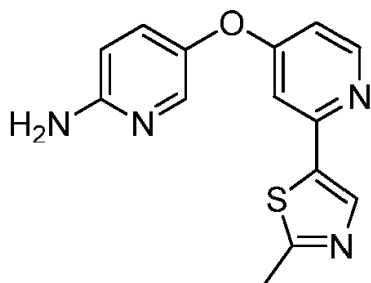
H), 8.25 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 6.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). MS (ESI) m/z : 293.2 ($M+H^+$).



[0341]

[0342]

실시예 A12: 디옥산 (6 mL) 내 **실시예 A8** (0.28 g, 1.188 mmol)의 탈기된 용액을 1-에틸피라졸-4-보론산 (0.333 g, 2.376 mmol), 물 (1.5 mL) 내 K_2CO_3 (0.328 g, 2.376 mmol)의 용액 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.137 g, 0.119 mmol)로 처리하고 90°C에서 밤새 가열하였다. 부가적 1-에틸피라졸-4-보론산 (0.333 g, 2.376 mmol), K_2CO_3 (0.328 g, 2.376 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.137 g, 0.119 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 100°C에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 5-((2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-아민을 얻었다 (272 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.49 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 6.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 4.13 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 295.9 ($M+H^+$).



[0343]

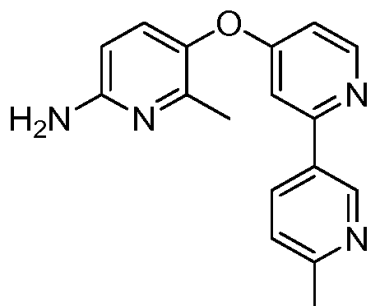
[0344]

실시예 A13: 디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 $Pd(PPh_3)_4$ (0.092 g, 0.079 mmol), K_2CO_3 (0.659 g, 4.77 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸 (0.429 g, 1.908 mmol) 및 **실시예 A1** (0.4 g, 1.590 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 90°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 2-메틸-5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸을 얻었다 (191 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.02 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 315.1 ($M+H^+$).

[0345]

THF (3 mL) 및 MeOH (3 mL) 내 2-메틸-5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸 (0.191 g, 0.608 mmol)의 0°C 용액을 NH_4Cl (1.3 g, 24.31 mmol)로 처리하고 이후 아연 분말 (0.397 g, 6.08 mmol)을 서서히 부가하고, 상기 혼합물 실온까지 데워지도록 방치하고 2 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 THF로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, THF로 잘 세척하고, 여액을 EtOAc로 처리하고, 1:1 식염수/포화

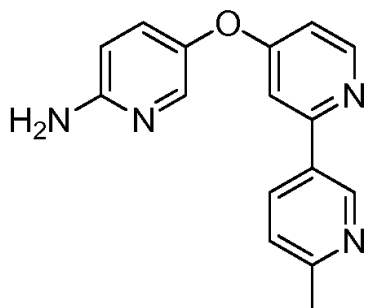
NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (164 mg, 95%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.82 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.67 (dd, *J* = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 285.1 (M+H⁺).



[0346]

[0347]

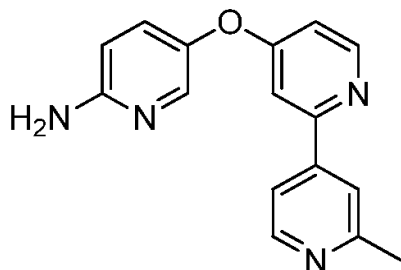
실시예 A14: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A8** (0.237 g, 1.004 mmol)의 탈기된 용액을 물 (1 mL) 내 K₂CO₃ (0.278 g, 2.008 mmol)의 용액, **실시예 C2** (0.286 g, 1.305 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (0.116 g, 0.100 mmol)으로 처리하고 80 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (300 mg, 102%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.66 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 412.2 (M+H⁺).



[0348]

[0349]

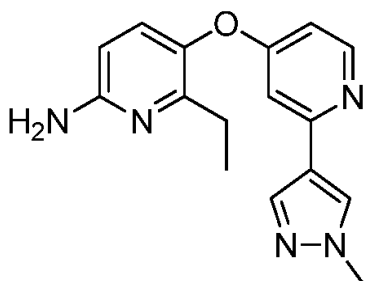
실시예 A15: 디옥산 (6 mL) 내 **실시예 A9** (0.335 g, 1.510 mmol)의 탈기된 용액을 물 (1.5 mL) 내 K₂CO₃ (0.417 g, 3.02 mmol), **실시예 C2** (0.430 g, 1.963 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (0.174 g, 0.151 mmol)의 용액으로 처리하고 80 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (420 mg, 100%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.34-7.29 (m, 2 H), 6.75 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 279.1 (M+H⁺).



[0350]

[0351]

실시예 A16: 디옥산 (8 mL) 내 **실시예 A9** (0.440 g, 1.985 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 물 (2 mL) 내 K_2CO_3 (0.549 g, 3.97 mmol)의 용액 및 2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.565 g, 2.58 mmol)으로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고, $Pd(PPh_3)_4$ (0.229 g, 0.199 mmol)로 처리하고 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 밝은 갈색 고체로서 얻었다 (490 mg, 89%). MS(ESI) m/z : 279.2 ($M+H^+$).



[0352]

[0353]

실시예 A17: $CHCl_3$ (25 mL) 내 2-아미노-6-에틸피리딘 (3.00 g, 24.56 mmol)의 0℃ 용액을 NBS (4.37 g, 24.56 mmol)로 30 분에 걸쳐 조금씩 처리하고, 45 분 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 처리하고, 고체를 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 5-브로모-6-에틸피리딘-2-아민을 백색 고체로서 얻었다 (3.83 g, 78%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 203.0 ($M+H^+$).

[0354]

개방 플라스크 내 H_2SO_4 (11 mL, 10.83 mmol)의 0℃ 용액을 30% 수소 퍼옥사이드 (5.5 mL, 9.42 mmol)로 천천히 처리하고, 5 분 동안 교반시키고, H_2SO_4 (11 mL) 내 5-브로모-6-에틸피리딘-2-아민 (3.83 g, 19.05 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고 냉각 배쓰가 만료됨에 따라 밤새 교반시켰다. 용액을 얼음 물 내로 붓고, DCM로 처리하고, 얼음 배쓰 내에서 냉각시키고 pH~9까지 50% NaOH로 천천히 처리하였다. 층을 분리하고, 수층을 DCM로 추출하고 (1x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 3-브로모-2-에틸-6-니트로피리딘을 노란색 오일로서 얻었다 (2.31 g, 52%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.04-8.03 (m, 1 H), 2.96 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 233.0 ($M+H^+$).

[0355]

DMA (20 mL) 내 3-브로모-2-에틸-6-니트로피리딘 (2.31 g, 10.0 mmol), 2-클로로피리딘-4-올 (2.59 g, 20.0 mmol) 및 K_2CO_3 (4.15 g, 30.0 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고 105℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 10% K_2CO_3 (1x), 5% LiCl (1x) 및 식염수 (1x)로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 3-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-2-에틸-6-니트로피리딘을 얻었다 (892 mg, 25%). MS(ESI) m/z : 280.1 ($M+H^+$).

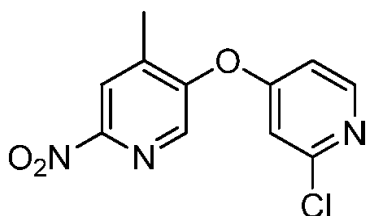
[0356]

디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (863 mg, 4.15 mmol), 3-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-2-에틸-6-니트로피리딘 (892 mg, 3.19 mmol), K_2CO_3 (1.322 mg,

9.57 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (184 mg, 0.159 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, 80℃에서 24 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 24 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO_3 (1x), 이후 식염수 (1x)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-에틸-3-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘을 점성 오일로서 얻었다 (100% 추정 수율). 물질을 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. MS(ESI) m/z : 326.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0357]

MeOH (12 mL) 및 THF (12 mL) 내 크루드 2-에틸-3-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘의 혼합물 (1.038 g, 3.19 mmol)을 NH_4Cl (6.83 g, 128 mmol)로 처리하고, 0℃까지 냉각시키고, 아연 분말 (2.08 g, 31.9 mmol)로 조금씩 처리하고 냉각 배스가 만료됨에 따라 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 따뜻한 EtOAc로 잘 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc로 처리하고, 거의-환류까지 가열하고, 여과하여 고체를 제거하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 수집한 고체를 EtOAc로 다시 처리하고, 환류까지 가열하고 뜨겁게 여과하고 백색 고체를 얻었다. 농축시킨 여액을 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하고 위에서 분리된 고체와 조합시키고 6-에틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 회색 고체로서 얻었다 (483 mg, 51%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.50-6.49 (m, 1 H), 6.36-6.34 (m, 1 H), 5.95-5.93 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.40-2.38 (m, 2 H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 296.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



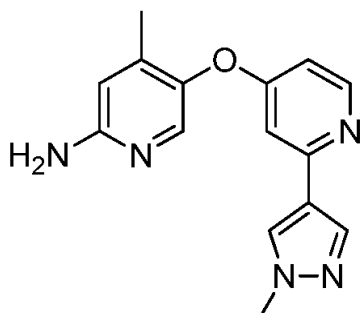
[0358]

[0359]

실시예 A18: 황산 (20 mL)를 0-5℃까지 냉각시키고, H_2O_2 로 처리하고 (13.4 mL, 131 mmol), 10 분 동안 교반시키고, 황산 (10 mL) 내 2-아미노-5-플루오로-4-메틸피리딘 (2.75 g, 21.8 mmol)의 용액으로 0℃에서 처리하고, 15 분 동안 교반시켰고, 이후 실온까지 데우고 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 얼음 상으로 붓고, 10% 소듐 티오설파이트 (50 mL) 이후 고체가 침전될 때까지 고체 Na_2CO_3 로 처리하고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 5-플루오로-4-메틸-2-니트로피리딘을 오렌지색 고체로서 얻었다 (2.75 g, 81%). MS(ESI) m/z : 157.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0360]

DMF (40 mL) 내 5-플루오로-4-메틸-2-니트로피리딘 (2.75 g, 17.6 mmol), 4-하이드록시-2-클로로피리딘 (3.42 g, 26.4 mmol) 및 K_2CO_3 (2.44 g, 17.6 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 희석하고 (400 mL) 및 EtOAc로 추출하였다 (3 x 100 mL). 조합시킨 유기층을 물 (100 mL) 및 10% aq. LiCl (80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-4-메틸-2-니트로피리딘을 회색 고체로서 얻었다 (3.0 g, 64%). MS(ESI) m/z : 266.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).



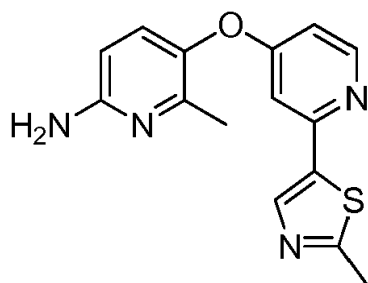
[0361]

[0362]

실시예 A19: 디옥산 (20 mL) 내 **실시예 A18** (0.85 g, 3.20 mmol) 및 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.865 g, 4.16 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 물 (5 mL) 내 K_2CO_3 (0.663 g, 4.80 mmol)의 용액, $Pd(PPh_3)_4$ (0.185 g, 0.160 mmol)으로 처리하고 80℃에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-2-니트로피리딘을 밝은 갈색 무정형 고체로서 얻었다 (830 mg, 83%). MS(ESI) m/z : 312.1 ($M+H^+$).

[0363]

EtOAc (20 mL) 내 4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-2-니트로피리딘 (0.83 g, 2.67 mmol)의 용액을 탄소상 팔라듐 (50% 습윤, 0.284 g, 0.267 mmol)로 처리하고 밤새 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 잘 행구고 여액을 건조까지 농축시켜 크루드 4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 백색 무정형 고체로서 얻었고 (750 mg, 100%) 이를 추가 정제 없이 다음 단계로 가져갔다. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.91 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 282.1 ($M+H^+$).



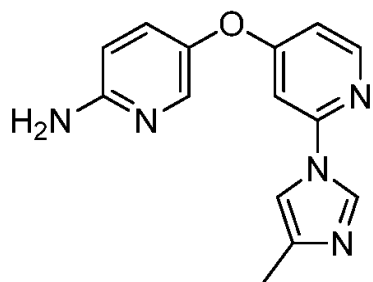
[0364]

[0365]

실시예 A20: 디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 $Pd(PPh_3)_4$ (0.033 g, 0.028 mmol), K_2CO_3 (0.468 g, 3.39 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티아졸 (0.508 g, 2.259 mmol), 및 **실시예 A4** (0.15 g, 0.565 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 2-메틸-5-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸을 얻었다 (74 mg, 51%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 329.1 ($M+H^+$).

[0366]

MeOH (30 mL) 내 2-메틸-5-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸 (0.094 g, 0.286 mmol)의 용액을 Ar로 플라싱하고, 10% Pd/C (50% 습윤, 0.305 g, 0.286 mmol)로 처리하고 밤새 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, MeOH로 잘 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (60 mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 299.1 ($M+H^+$).



[0367]

[0368]

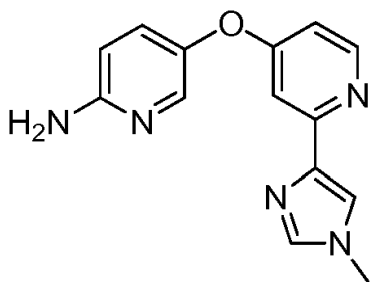
실시예 A21: 톨루엔 (60 mL) 및 디옥산 (12 mL)의 혼합물을 Ar로 살포하고, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.255 g, 0.278 mmol) 및 $\text{Me}_4\text{tBuXPhos}$ [디-tert-부틸(2',4',6'-트리이소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-[1,1'-바이페닐]-2-일)포스핀] (0.267 g, 0.556 mmol)로 처리하고 120°C에서 15분 동안 가열하고, 부분적으로 냉각시키고, **실시예 A1** (3.5 g, 13.91 mmol), K_3PO_4 (5.91 g, 27.8 mmol) 및 4-메틸이미다졸 (3.43 g, 41.7 mmol)로 처리하고 120°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 식염수 및 EtOAc로 처리하고 (2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고 (2x), MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘을 얻었다 (1.3 g, 31%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.64-8.63 (m, 1 H), 8.44-8.43 (m, 2 H), 8.41 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1 H), 7.65 (t, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 5.7, 2.2$ Hz, 1 H), 2.13 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 298.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0369]

방법 A: MeOH (20 mL)/THF (20 mL) 내 2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (1.3 g, 4.37 mmol)의 용액을 NH_4Cl (7.02 g, 131 mmol) 및 아연 분말 (2.86 g, 43.7 mmol)로 순차적으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 THF로 희석하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, THF로 세척하였고 여액을 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 THF로 처리하고, 고체를 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고, DCM로 처리하고 초음파처리하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (800 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.39 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.31-7.30 (m, 2 H), 6.70 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 2.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 268.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0370]

방법 B: MeOH (10 mL)/THF (10 mL) 내 2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (0.73 g, 2.46 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.261 g, 0.122 mmol)로 처리하고 상기 혼합물을 16 h 동안 실온에서 수소화하였다 (50 psi). 상기 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 10% 메탄올-DCM (3x10 mL)로 세척하였다. 조합시킨 여액을 농축시켜 5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 희석 고체로서 얻었다 (0.6 g, 91%). MS (ESI) m/z : 268.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0371]

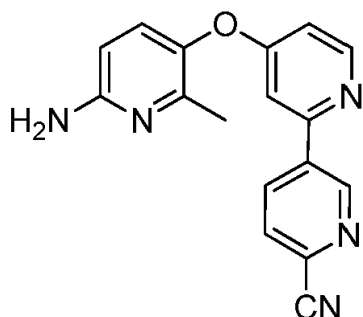
[0372]

실시예 A22: 톨루엔 (30 mL) 내 **실시예 A1** (1.5 g, 5.96 mmol), N-메틸-4-(트리부틸스타닐)이미다졸 (3.32 g, 8.94 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.344 g, 0.298 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고 110°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 10% KF 및 EtOAc로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 5% MeOH/DCM로 세척하였다. 여액의 층을 분리하고 유기 층을 식염수로 세척하고,

Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 작은 양의 Et₂O로 세척하고 건조시켜 2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘을 얻었다 (1.61 g, 91%). ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-d₆): δ 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.44-8.43 (m, 1 H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.97 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 298.1 (M+H⁺).

[0373]

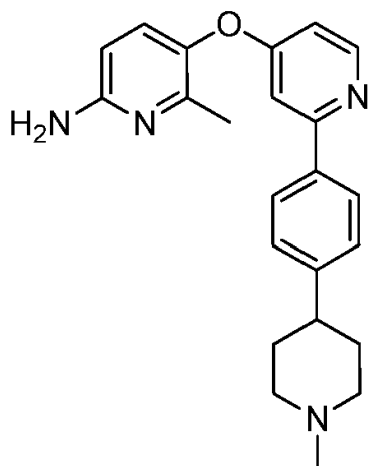
MeOH (30 mL) 내 2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (1.61 g, 5.42 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% w/w 물, 0.576 g, 0.542 mmol)로 처리하고 밤새 수소화하였다 (50 psi). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 따뜻한 MeOH로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (1.311 g, 91%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.31 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 268.1 (M+H⁺).



[0374]

[0375]

실시예 A23: 디옥산 (12 mL) 내 **실시예 A8** (0.47 g, 1.994 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피콜리노니트릴 (0.551 g, 2.393 mmol), 물 (3 mL) 내 K₂CO₃ (0.413 g, 2.99 mmol)의 용액 및 Pd(PPh₃)₄ (0.115 g, 0.100 mmol)로 처리하고 90℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 60% EtOAc/Hex로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 4-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-카보니트릴을 오렌지색 고체로서 얻었다 (500 mg, 83%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.63 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.97-5.95 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H); MS(ESI) m/z: 304.1 (M+H⁺).



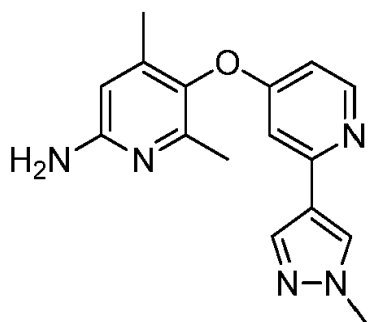
[0376]

[0377]

실시예 A24: 디옥산 (11 mL) 및 물 (2.8 mL) 내 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.325 g, 0.281 mmol), K_2CO_3 (1.165 g, 8.43 mmol), **실시예 A4** (0.746 g, 2.81 mmol) 및 **실시예 C4** (1.185 g, 3.93 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 식염수 및 EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액의 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-메틸-3-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘을 얻었다 (553 mg, 49%). MS(ESI) m/z : 405.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0378]

MeOH (20 mL) 내 2-메틸-3-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘 (0.553 g, 1.367 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.146 g, 0.137 mmol)로 처리하고 밤새 수소화하였다 (1 atm). 고체를 여과를 통해 제거하고, MeOH로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (446 mg, 87%). MS(ESI) m/z : 375.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0379]

[0380]

실시예 A25: 개방 플라스크 내 수소 퍼옥사이드 (30%, 5 mL)를 천천히 0℃ H_2SO_4 (9 mL)에 부가하고, 5분 동안 교반시키고, H_2SO_4 (9 mL) 내 5-브로모-4,6-디메틸피리딘-2-아민 (3.00 g, 14.92 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고 냉각 배쓰가 만료됨에 따라 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 얼음으로 처리하고 (~150 mL), 녹을 때까지 교반시키고, 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고, DCM 내에 용해시키고 식염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 3-브로모-2,4-디메틸-6-니트로피리딘을 얻은 노란색 고체로서 얻었다 (2.26 g, 66%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.20 (s, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 231.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0381]

DMA (5 mL) 내 3-브로모-2,4-디메틸-6-니트로피리딘 (1.00 g, 4.33 mmol), 2-클로로피리딘-4-올 (1.12 g, 8.66 mmol) 및 K_2CO_3 (1.79 g, 12.98 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, 105℃에서 밤새 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 10% K_2CO_3 , 5% LiCl, 이후 식염수로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 3-((2-클로로피

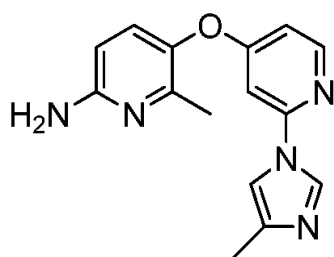
리딘-4-일)옥시)-2,4-디메틸-6-니트로피리딘을 백색 고체로서 얻었다 (245 mg, 20%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 280.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0382]

디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 내 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (237 mg, 1.139 mmol), 3-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-2,4-디메틸-6-니트로피리딘 (245 mg, 0.876 mmol), K_2CO_3 (363 mg, 2.63 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51 mg, 0.044 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, 80°C에서 24 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2,4-디메틸-3-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘 (100% 추정 수율)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS(ESI) m/z : 326.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0383]

MeOH (5 mL) 및 THF (5 mL) 내 2,4-디메틸-3-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘 (285 mg, 0.876 mmol) 및 NH_4Cl (1.87 g, 35 mmol)의 0°C 혼합물을 아연 분말 (573 mg, 8.76 mmol)로 조금씩 처리하고, 실온까지 데워지도록 방치하고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 약간 데우고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 백색 무정형 고체로서 얻었다 (156 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 5.81 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 296.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



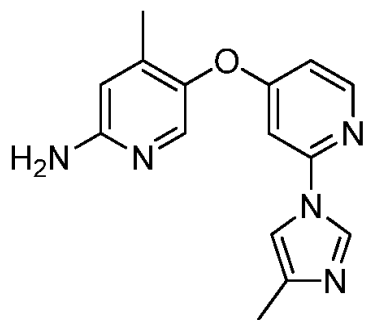
[0384]

[0385]

실시예 A26: 톨루엔 (2 mL) 및 디옥산 (4 mL) 내 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.172 g, 0.188 mmol) 및 $\text{Me}_4\text{t-BuXPhos}$ (0.181 g, 0.376 mmol)의 용액을 120°C에서 3분 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 톨루엔 (4 mL) 및 디옥산 (8 mL) 내 **실시예 A4** (2.500 g, 9.41 mmol), 4-메틸 이미다졸 (1.00 g, 12.18 mmol) 및 K_3PO_4 (4.00 g, 18.82 mmol)의 탈기 현탁액에 부가하고 110°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 고체를 여과를 통해 제거하고 THF로 세척하고, 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 2-메틸-3-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘을 얻었다 (1.52 g, 52%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (m, 2 H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 312.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0386]

MeOH (30 mL) 내 2-메틸-3-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)-6-니트로피리딘 (1.50 g, 4.82 mmol) 및 NH_4Cl (6.00 g, 112 mmol)의 현탁액을 아연 분말 (3.00 g, 45.9 mmol)로 처리하고 40°C에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 DCM로 희석하고, 고체를 여과를 통해 제거하고, MeOH/DCM로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM로 처리하고, 고체를 다시 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시켜 6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (1.02 g, 75%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 282.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



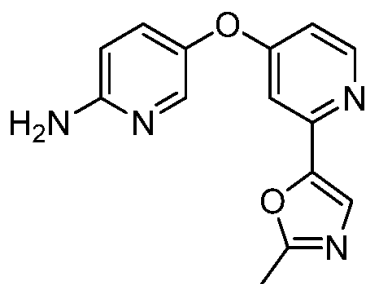
[0387]

[0388]

실시예 A27: Me₄t-BuXPhos (0.594 g, 1.235 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.565 g, 0.617 mmol)를 디옥산 (18 mL) 및 톨루엔 (36 mL)의 탈기 혼합물 내에 조합시키고 상기 혼합물을 아르곤 하에서 몇 분 동안 105 °C까지 가열하였다. 이 용액에 4-메틸이미다졸 (3.80 g, 46.3 mmol), **실시예 A18** (4.1 g, 15.43 mmol) 및 K₃PO₄ (2.62 g, 12.35 mmol)을 추가하고 교반을 105 °C에서 20 h 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc로 희석하였다 (40 mL). 고체를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하고 및 EtOAc로 세척하였다. (3 x 15 mL) 여액을 물로 세척하고 (2 x 50 mL) 조합시킨 수상을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 40 mL). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)-2-니트로피리딘을 얻었다 (2.5 g, 52%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (s, 2 H), 8.40-8.39 (m, 2 H), 7.65 (t, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 312.1 (M+H⁺).

[0389]

MeOH (40 mL) 및 THF (20 mL) 내 4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)-2-니트로피리딘 (2.5 g, 8.03 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% w/w 물, 0.855 g, 0.8 mmol)로 처리하고 24 h 동안 수소화하였다 (50 psi). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, MeOH로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 60% EtOAc/Hex와 함께 15분 동안 교반시켰다. 현탁액을 여과에 의해 수집하고, 60% EtOAc/Hex로 세척하고, 진공에서 건조하여 4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (1.75g, 77%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 282.2 (M+H⁺).



[0390]

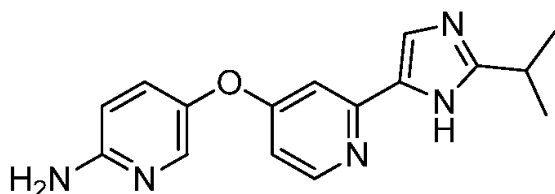
[0391]

실시예 A28: 디옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL) 내 **실시예 A1** (600 mg, 2.38 mmol), 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸 (648 mg, 3.10 mmol), K₂CO₃ (989 mg, 7.15 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0.119 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고 80°C에서 밤새 가열하였다. 부가적 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸 (100 mg) 및 Pd(PPh₃)₄ (50 mg)를 추가하고, 상기 혼합물을 80°C에서 5 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 물 및 EtOAc로 처리하였다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 여액의 층을 분리하고 유기 층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 2-메틸-5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)옥사졸을 얻었다 (323 mg, 45%). MS (ESI) m/z: 299.1 (M+H⁺).

[0392]

MeOH (8 mL) 및 THF (8 mL) 내 2-메틸-5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)옥사졸 (323 mg, 1.083

mmol) 및 NH_4Cl (2.317 g, 43.3 mmol)의 0 °C 혼합물을 아연 분말 (708 mg, 10.83 mmol)로 조금씩 처리하고, 실온까지 데워지도록 방치하고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 약간 데우고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 건조까지 농축시키고, EtOAc로 처리하고, 환류까지 가열하고, 고체를 뜨거운 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시켜 5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (324 mg, 112%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 269.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0393]

[0394]

실시예 A29: DCM (75 mL) 내 2-이소프로필이미다졸 (3.0 g, 27.2 mmol) 및 DIEA (5.28 g, 40.9 mmol)의 혼합물을 메톡시에톡시메틸 클로라이드 [MEM-Cl] (4.24 g, 34.0 mmol)로 한방울씩 처리하고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물, 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-이소프로필-1-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-이미다졸을 얻었다 (3.91 g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.11 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 3.47-3.46 (m, 2 H), 3.38-3.37 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.08-3.07 (m, 1 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

[0395]

THF (30 mL) 내 2-이소프로필-1-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (1.50 g, 7.57 mmol)의 -78°C 용액을 n-BuLi (2.5N, 4.24 mL, 10.59 mmol)로 한방울씩 처리하고, 10분 동안 교반시키고, 이후 0 °C까지 45분 동안 데웠다. 용액을 -78 °C까지 재냉각시키고, 5 분에 걸쳐 트리메틸주석 클로라이드 (1.0 N, 7.19 mL, 7.19 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온까지 데우고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-이소프로필-1-((2-메톡시에톡시)메틸)-5-(트리메틸스타닐)-1H-이미다졸을 얻었다 (2.45 g, 90%). MS (ESI) m/z : 363.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0396]

톨루엔 (15 mL) 내 2-이소프로필-1-((2-메톡시에톡시)메틸)-5-(트리메틸스타닐)-1H-이미다졸 (2.45 g, 6.79 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, **실시예 A1** (759 mg, 3.02 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (174 mg, 0.151 mmol)로 처리하고 100°C에서 20 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc 및 포화 NaHCO_3 로 희석하고 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 EtOAc 및 물로 세척하였다. 여액의 층을 분리하고, 유기 층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 역-상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)를 통해 정제하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하고, 수층 잔사를 포화 NaHCO_3 로 중화하고 EtOAc (2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-((2-이소프로필-1-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘을 얻었다 (660 mg, 52%). MS (ESI) m/z : 414.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

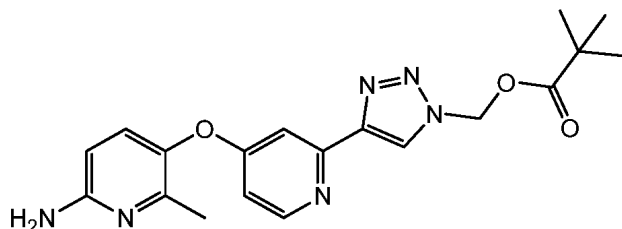
[0397]

디옥산 (15 mL) 내 2-((2-이소프로필-1-((2-메톡시에톡시)메틸)-1H-이미다졸-5-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (783 mg, 1.894 mmol)의 용액을 6N HCl (9.0 mL)로 처리하고, 50 °C에서 16 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 증발시키고 대부분의 유기층을 제거하였다. 수층 잔사를 EtOAc로 처리하고, 1N NaOH로 염기성으로 만들고, 층을 분리하고 수층을 부가적 EtOAc로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-((2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘을 얻었다 (612 mg, 99%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.01 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1

H), 6.97 (dd, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1 H), 2.95-2.94 (m, 1 H), 1.23 (t, $J = 6.9$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 326.1 ($M+H^+$).

[0398]

MeOH (10 mL) 내 2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (612 mg, 1.881 mmol) 및 10% Pd/C (50% 습윤, 200 mg, 0.188 mmol)의 혼합물을 24 h 동안 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, MeOH로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (529 mg, 95%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.96 (s, 1 H), 8.30 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.29 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.67 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 2.97 (m, 1 H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 296.1 ($M+H^+$).



[0399]

[0400]

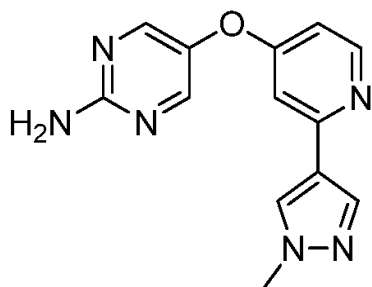
실시예 A30: DMF (30 mL) 내 **실시예 A4** (5.0 g, 18.8 mmol)의 탈기된 용액에 TEA (7.87 mL, 56.5 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.661 g, 0.941 mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.179 g, 0.941 mmol), 및 트리메틸실릴아세틸렌 (7.9 mL, 56 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 50 °C에서 16 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고 (60 mL) 및 규조토를 통해 여과하고, 패드를 EtOAc (5 x 10 mL)로 세척하였다. 조합시킨 여액을 ~20 mL의 부피로 농축시키고, TBAF (THF 내 1M, 38 mL, 38 mmol)의 용액으로 처리하고, 실온에서 3h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (200 mL) 및 물 (200 mL) 사이에서 분배시키고 몇 분 동안 교반시켰다. 결과로서 얻어진 에멀전을 규조토를 통해 여과하고, 물 (2 x 20 mL) 및 EtOAc (3 x 20 mL)로 세척하였다. 여액 층을 분리하고 수층을 EtOAc로 추출하였다 (50 mL). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 3-((2-에티닐피리딘-4-일)옥시)-2-메틸-6-니트로피리딘을 밝은 갈색 고체로서 얻었다 (0.51 g, 10.6%). MS (ESI) m/z : 256.1 ($M+H^+$).

[0401]

3-((2-에티닐피리딘-4-일)옥시)-2-메틸-6-니트로피리딘 (0.2 g, 0.78 mmol) 및 아지도메틸 피발레이트 (0.209 g, 1.33 mmol; 참조: Syn Lett. **2005**, (18), 2847-2850)의 용액을 tert-부탄올 (3 mL) 내에 조합시키고 구리(I) 아이오다이드 (0.030 g, 0.157 mmol) 이후 MeCN (3 mL) 내 2,6-루티딘 (0.091 mL, 0.78 mmol)의 용액으로 처리하고 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 3h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물 (30 mL) 및 EtOAc (30 mL) 사이에서 분배시켰다. 수층을 EtOAc로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 농축시켰다. 크루드 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 (4-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸 피발레이트를 오렌지색 발포물로서 얻었다 (0.27 g, 84%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (s, 1 H), 8.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.12 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1 H), 6.37 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 1.11 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 413.2 ($M+H^+$).

[0402]

EtOAc (5 mL) 내 (4-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸 피발레이트 (0.27 g, 0.655 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.070 g, 0.066 mmol)로 처리하고 상기 혼합물을 수소 (1 atm) 하에서 실온에서 24 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 조합시킨 여액을 건조까지 증발시켜 (4-(4-((6-아미노-2-메틸피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸 피발레이트를 무색 발포물로서 얻었다 (0.24 g, 96%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.67 (s, 1 H), 8.45 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1 H), 6.38-6.35 (m, 3 H); 5.99 (s, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.11 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 383.2 ($M+H^+$).



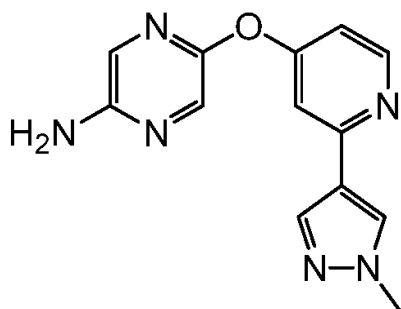
[0403]

[0404]

실시예 A31: DMA (25 mL) 내 2-아미노-5-하이드록시피리미딘 (1.00 g, 9.00 mmol)의 용액을 포타슘 tert-부톡사이드 (1.24 g, 11.05 mmol)로 처리하였다. 점성 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 이 용액에 DMA (10 mL) 내 2,4-디클로로피리딘 (1.21 g, 8.18 mmol)을 부가하고 상기 반응을 실온에서 밤새 Ar 하에서 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (100 mL) 및 물 (100 mL) 내로 분배시켰다. 유기 상을 분리하고 수층을 EtOAc로 추출하였다 (100 mL). 조합시킨 EtOAc 층을 5% LiCl (100 mL) 및 식염수 (100 mL)로 세척하고 이후 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매를 감압에서 증발시켜 5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피리미딘-2-아민을 얻은 노란색 고체로서 얻었다 (592 mg, 32%). MS (ESI) m/z : 223.0 ($M+H^+$).

[0405]

5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피리미딘-2-아민 (676 mg, 3.04 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (758 mg, 3.64 mmol), 포타슘 카보네이트 (1.259 g, 9.11 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (175 mg, 0.152 mmol)를 디옥산 (12 mL) 및 물 (3 mL) 내 조합시켰다. 상기 혼합물을 아르곤으로 탈기시키고, 및 85 °C까지 밤새 데웠다. 상기 혼합물을 EtOAc (75 mL) 및 물 (40 mL)로 희석하고 여과하여 회색 고체를 수집하였다. 유기 상을 분리하고, 식염수로 세척하고 (40 mL) 및 감압에서 증발시켜 부가적 회색 고체를 얻었다. 두 부분의 고체를 조합시키고 초음파처리와 함께 EtOAc (15 mL)로 분쇄하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc로 세척하고 (2 x 5 mL) 및 진공 하에서 건조시켜 5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리미딘-2-아민을 제공하였다 (455 mg, 55%). ^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.22 (s, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 6.67 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 269.1 ($M+H^+$).



[0406]

[0407]

실시예 A32: DMF (15 mL) 내 2,5-디브로모피라진 (2.42 g, 10.2 mmol), 2-클로로-4-하이드록시 피리딘 (1.2 g, 9.3 mmol) 및 CS_2CO_3 (3.02 g, 9.26 mmol)의 혼합물을 교반하면서 70 °C에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물 내로 붓고 (150 mL) 및 15분 동안 교반시켰다. 결과로서 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고 (4 x 4 mL) 및 진공에서 건조시켜 2-브로모-5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피라진을 회색 고체로서 제공하였다 (2.24 g, 84%). MS (ESI) m/z : 285.9/287.9 ($M+H^+$).

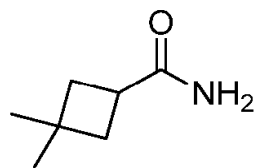
[0408]

디옥산 (20 mL) 내 2-브로모-5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피라진 (1.2 g, 4.19 mmol)의 용액을 탈기시키고, 아세트아미드 (0.495 g, 8.38 mmol), CS_2CO_3 (2.05 g, 6.28 mmol), X-Phos (0.200 g, 0.419 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (0.192 g, 0.209 mmol)로 처리하고 80°C에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc로 희석하였다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 잘 행구고, 및 여액을 H_2O , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-(5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)아세트아미드를 얻었다 (0.35 g, 31%). MS (ESI) m/z : 265.0

(M+H⁺).

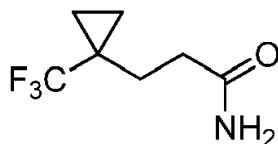
[0409] 디옥산 (6 mL) 내 N-(5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)아세트아미드 (0.25 g, 0.945 mmol)의 탈기된 용액에 물 (1.5 mL) 내 K₂CO₃ (0.261 g, 1.889 mmol)의 용액, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.255 g, 1.228 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (0.109 g, 0.094 mmol)을 부가하였다. 상기 혼합물을 80 °C에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 희석하고 (30 mL) 및 EtOAc로 추출하였다 (2 x 80 mL). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 진공에서 농축시켰다. 크루드 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/DCM)에 의해 정제하여 N-(5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)아세트아미드 (240 mg, 82%) 생성물을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.86 (s, 1 H), 8.97 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J = 5.6, 0.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 6.92 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 311.1 (M+H⁺).

[0410] THF (10 mL) 내 N-(5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)아세트아미드 (0.38 g, 1.22 mmol)의 용액을 수성 HCl (2 M, 6.12 mL, 12.24 mmol)로 처리하고 용액을 60 °C에서 4 h 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고 크루드 잔사를 물로 희석하고 (40 mL), 고체 NaHCO₃로 염기성화하고, EtOAc로 추출하였다 (2 x 30 mL). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 농축시켜 5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피라진-2-아민을 백색 발포물로서 얻었다 (0.32 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.44 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 269.1 (M+H⁺).



[0411]

[0412] **실시예 B1:** DCM (10 mL) 내 3,3-디메틸시클로부탄 카복시산 (0.5 g, 3.90 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (0.512 mL, 5.85 mmol)의 용액을 DMF (1 방울)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM로 처리하고 (5 mL) 및 건조까지 두 번 농축시켰다. 크루드 산 클로라이드를 THF (5 mL) 내에 용해시키고, THF (5 mL) 내 NH₄OH (~15M, 3.80 mL, ~57 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고, 30 분 동안 교반시키고, 식염수로 희석하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 증발시켜 3,3-디메틸시클로부탄카복사미드를 얻었다 (448 mg, 90%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.07 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H).



[0413]

[0414] **실시예 B2:** THF (32.4 mL) 내 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카복시산 (3 g, 19.47 mmol)의 용액을 보란-THF 복합체 (1.0 M, 31.2 mL, 31.2 mmol)로 처리하고 40 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 얼음 배쓰 내에서 냉각시키고, 조심스럽게 포화 NH₄Cl로 중단시키고, 규조토를 통해 여과하고 EtOAc로 잘 행켰다. 여액을 EtOAc로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 포화 NaHCO₃, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판메탄올을 얻었다 (2.46 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.93 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.52 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 0.86-0.75 (m, 4 H).

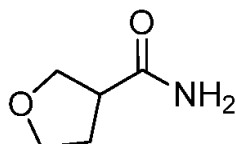
[0415] DCM (35 mL) 내 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄올 (2.46 g, 17.56 mmol), TEA (2.94 mL, 21.1 mmol) 및 DMAP (0.215 g, 1.76 mmol)의 0 °C 용액을 p-톨루엔설퍼닐 클로라이드 (3.38 g, 17.7 mmol)로 처리하고, 실온까지 데워지도록 방치하고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 부가적 DCM로 처리하고, 2N HCl (3x), 이후 포화 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸 4-메틸벤젠설포네이트를 얻었다 (3.42 g, 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.77 (m, 2 H), 7.48 (m, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.04 (m, 2 H), 0.92 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 295.1 (M+H⁺).

[0416] DMF (30 mL) 내 디이소프로필 말로네이트 (4.10 mL, 21.58 mmol)의 0 °C 용액을 NaH (미네랄 오일 내 60%, 1.036 g, 25.9 mmol)로 처리하고, 실온까지 데우고, NaI (0.647 g, 4.32 mmol)로 처리하고 이후 DMF (30 mL) 내 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (2.54 g, 8.63 mmol)의 용액을 한방울씩 부가하고 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NH₄Cl로 중단시키고, 헥산으로 추출하고 (3x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 (MTBE/Hex) 디이소프로필 2-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)말로네이트를 얻었다 (1.53 g, 57.1%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.91 (m, 2 H), 3.47 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 2.10 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.17 (dd, J = 7.3, 6.3 Hz, 12 H), 0.89 (m, 2 H), 0.76 (m, 2 H).

[0417] MeOH (10 mL), 디옥산 (10 mL) 및 H₂O (10 mL) 내 디이소프로필 2-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)말로네이트 (1.53 g, 4.93 mmol)의 용액을 NaOH (1.183 g, 29.6 mmol)로 처리하고 40°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 유기층을 감압 하에서 제거하고, 수층 잔사를 3M HCl로 산성화하고, DCM로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)말론산을 얻었다 (1.13 g, 101%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.91 (s, 2 H), 3.36-3.34 (t, J = 7.09 Hz, 1 H), 2.08 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 0.88 (m, 2 H), 0.77 (m, 2 H).

[0418] 피리딘 (25 mL) 내 2-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)말론산 (1.13 g, 5.00 mmol)의 용액을 100 °C에서 밤새 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 3N HCl 내에 용해시키고, DCM로 추출하고 (3x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판산을 얻었다 (664 mg, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.18 (s, 1 H), 2.32 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.79 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 0.86 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H).

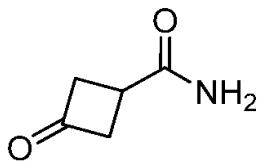
[0419] DCM (5 mL) 및 DMF (1 방울) 내 3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판산 (0.2 g, 1.098 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (0.144 mL, 1.647 mmol)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (1x)와 함께 공-증발시키고, 이후 THF (5 mL) 내에 용해시키고, THF (5 mL) 내 NH₄OH (~15 M, 1.07 mL, ~16 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드를 얻었다 (179 mg, 90%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.30 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 0.85 (m, 2 H), 0.71 (m, 2 H).



[0420]

[0421] **실시예 B3:** DCM (20 mL) 내 테트라하이드로푸란-3-카복시산 (1.50 g, 12.92 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (2.00 g, 15.76 mmol) 이후 한 방울의 DMF로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 건조까지 농축시키고, 암모니아 (THF 내 0.5 M, 40 mL, 20 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM로 처리하고, 고체를 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시켜 테트라하이드로푸란-3-카

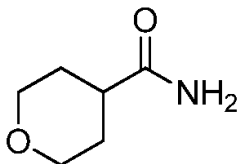
복사미드를 회색 고체로서 얻었다 (980 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.35 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 3.79 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 3.61 (m, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 1.91 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 138.1 ($M+\text{Na}^+$).



[0422]

[0423]

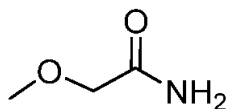
실시예 B4: EtOAc (10 mL) 내 3-옥소시클로부탄카복시산 (0.500 g, 4.38 mmol)의 용액을 CDI (0.924 g, 5.70 mmol)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이후 NH_4OH (14 M, 1.565 mL, 21.91 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, H_2O , 이후 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 세척하였다 (2x). 수층을 포화시까지 고체 NaCl로 처리하고 1:1 EtOAc/THF로 추출하였다 (6x). 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 3-옥소시클로부탄카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (327 mg, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.56 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 3.20-3.00 (m, 5 H).



[0424]

[0425]

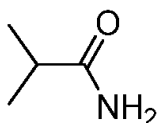
실시예 B5: MeCN (15 mL) 내 테트라하이드로-2H-피란-4-카복시산 (0.5 g, 3.84 mmol)의 0 °C 용액을 아르콘 대기 하에서 EDC (0.884 g, 4.61 mmol) 및 HOBT (0.706 g, 4.61 mmol)로 처리하고 0°C에서 1 h 동안 교반시켰다. 암모늄 하이드록사이드 (~15M, 0.512 mL, 7.68 mmol)를 천천히 부가하고 상기 혼합물을 실온까지 데우고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, 고체 NaCl로 포화시키고 수층을 THF로 추출하였다 (2x). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (0.23 g, 46 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.20 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.82-3.81 (m, 2 H), 3.30-3.21 (m, 2 H), 2.30-2.27 (m, 1 H), 1.60-1.46 (m, 4 H).



[0426]

[0427]

실시예 B6: THF (5 mL) 내 메톡시아세틸 클로라이드 (0.421 mL, 4.61 mmol)의 용액을 THF (12.29 mL) 내 NH_4OH (~15 M, 12.3 mL, ~184 mmol)의 혼합물에 한방울씩 부가하고 실온에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 고체 NaCl로 포화시키고, DCM로 추출하고 (5x) 조합시킨 유기층을 포화 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-메톡시아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (226 mg, 55%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.20 (s, 2 H), 3.70 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H).

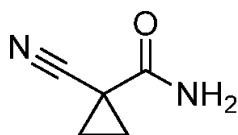


[0428]

[0429]

실시예 B7: THF (5 mL) 내 이소부틸릴 클로라이드 (0.983 mL, 9.39 mmol)의 용액을 THF (25 mL) 및 NH_4OH (~15 M, 25 mL, ~375 mmol)의 혼합물에 한방울씩 부가하고, 실온에서 30분 동안 교반시키고, 포화시까지 고체 NaCl로

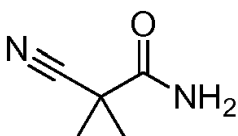
처리하고 DCM로 추출하였다 (5x). 조합시킨 유기층을 포화 NaHCO_3 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (811 mg, 99%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.15 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 2.34-2.24 (m, 1 H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 88.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0430]

[0431]

실시예 B8: 카보닐디이미다졸 (0.730 g, 4.50 mmol)를 천천히 EtOAc (45 mL) 내 1-시아노-1-시클로프로판카복시산 (0.5 g, 4.50 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 부가하고, 50°C까지 1 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 한방울씩 NH_4OH (~15 M, 2.4 mL, ~36 mmol)에 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (5x). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-시아노시클로프로판카복사미드를 회색 고체로서 얻었다 (412 mg, 83%). MS (ESI) m/z : 111.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



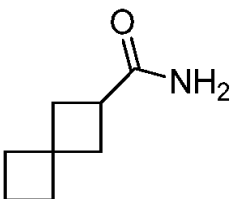
[0432]

[0433]

실시예 B9: MeOH (26.2 mL) 내 KOH (2.63 g, 46.8 mmol)의 용액을 메틸 2-시아노-2,2-디메틸프로판노에이트 (0.5 g, 3.93 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, H_2O 내에 용해시키고, 3M HCl로 pH=2까지 산성화시키고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-시아노-2-메틸프로판산을 백색 무정형 고체로서 얻었다 (320 mg, 72%).

[0434]

CDI (0.717 g, 4.42 mmol)를 EtOAc (44 mL) 내 2-시아노-2-메틸프로판산 (0.5 g, 4.42 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 천천히 부가하고, 50°C까지 1 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 한방울씩 NH_4OH (2.357 mL, 35.4 mmol)에 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (5x). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-시아노-2-메틸프로판아미드를 회색 고체로서 얻었다 (347 mg, 70%).



[0435]

[0436]

실시예 B10: Et_2O (74.9 mL) 내 디에틸 1,1-시클로부탄디카복실레이트 (3 g, 14.98 mmol)의 0°C 용액을 LiAlH_4 (2M THF 내, 15 mL, 30.0 mmol)로 천천히 처리하고, 35°C에서 3 h 동안 가열하고, 0°C까지 냉각시키고 조심스럽게 H_2O (1.14 mL), 20% KOH (1.14 mL), 및 H_2O (3.42 mL)로 중단시켰다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반시키고, MgSO_4 상에서 건조시키고 불용성 물질을 여과를 통해 제거하고 EtOAc로 잘 세척하였다. 여액을 건조까지 농축시켜 시클로부탄-1,1-디일디메탄올을 얻었다 (1.77 g, 102%).

[0437]

피리딘 (30 mL) 내 시클로부탄-1,1-디일디메탄올 (1.77 g, 15.24 mmol)의 0°C 용액을 p-톨루엔설폰일 클로라이드 (8.72 g, 45.7 mmol)로 10 분에 걸쳐 조금씩 처리하고, 실온까지 천천히 데워지도록 방치하고 밤새 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM로 세척하고 여액을 H_2O 로 처리하고 DCM로 추출하였다(2x). 조합시킨 유기층을 2M HCl (2x), 이후 포화 NaHCO_3 (1x)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 시클로부

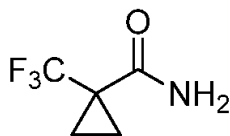
탄-1,1-디일비스(메틸렌) 비스(4-메틸벤젠설포네이트)를 얻었다 (5.92 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.72 (m, 4 H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 3.93 (s, 4 H), 2.41 (s, 6 H), 1.76-1.64 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 447.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0438] DMF (35 mL) 내 NaH (미네랄 오일 내 60%, 1.394 g, 34.9 mmol)의 현탁액을 디이소프로필 말로네이트 (5.30 mL, 27.9 mmol) 이후 시클로부탄-1,1-디일비스(메틸렌) 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (5.92 g, 13.94 mmol) 및 KI (0.231 g, 1.394 mmol)로 한방울씩 처리하고 140°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 상으로 붓고, 헥산으로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 H_2O 로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 크루드 디이소프로필 스피로[3.3]헵탄-2,2-디카복실레이트 (5.17 g, 138%)를 얻었고 이를 정제 없이 사용하였다.

[0439] MeOH (20 mL) 내 디이소프로필 스피로[3.3]헵탄-2,2-디카복실레이트 (2.85 g, 10.62 mmol)의 용액을 2N NaOH (31.9 mL, 63.7 mmol)로 처리하고 50°C에서 밤새 가열하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하고, 수층 잔사를 3M HCl로 산성화하고, 5°C까지 냉각시키고 여과를 통해 고체를 수집하였다. 여액을 DCM (2x), 이후 EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 제 1 고체와 조합시켜 스피로[3.3]헵탄-2,2-디카복시산을 얻었다 (1.737 g, 89%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.58 (s, 2 H), 2.39 (s, 4 H), 1.91 (t, J = 7.5 Hz, 4 H), 1.71 (m, 2 H).

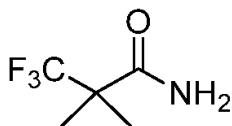
[0440] 피리딘 (20 mL) 내 스피로[3.3]헵탄-2,2-디카복시산 (1.737 g, 9.43 mmol)의 용액을 115°C에서 밤새 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 6M HCL로 처리하고, DCM로 추출하고 (3x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 스피로[3.3]헵탄-2-카복시산을 얻었다 (1.21 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.98 (s, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.15-2.03 (m, 4 H), 1.96 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.84 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.76-1.70 (m, 2 H).

[0441] DCM (5 mL) 내 스피로[3.3]헵탄-2-카복시산 (0.5 g, 3.57 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.406 mL, 4.64 mmol) 및 한 방울의 DMF로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 NH_4OH (5 mL, 128 mmol) 및 THF (5 mL)의 혼합물에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 H_2O 로 처리하고, 고체를 여과를 통해 제거하고, 여액을 고체 NaCl로 포화시키고, 3:1 DCM/THF (3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드를 얻었다 (440 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.07 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 2.01 (m, 4 H), 1.96 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.76-1.69 (m, 2 H).



[0442]

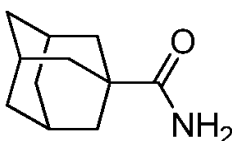
[0443] **실시예 B11:** DCM (5 mL) 내 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카복시산 (0.5 g, 3.24 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.355 mL, 4.06 mmol) 및 한 방울의 DMF로 처리하고, 1 h 동안 실온에서 교반시키고, THF (5 mL) 내 NH_4OH (~15M, 5 mL, ~75 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 4:1 DCM/THF로 잘 행겼다. 여액을 고체 NaCl로 포화시키고, 4:1 DCM/THF (3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드를 얻었다 (440 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.31 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 1.29-1.24 (m, 2 H), 1.19-1.15 (m, 2 H).



[0444]

[0445]

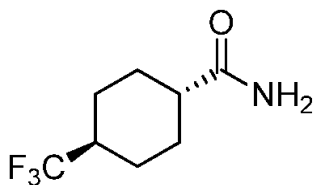
실시예 B12: DCM (5 mL) 내 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로피온산 (0.5 g, 3.20 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.350 mL, 4.00 mmol) 및 한 방울의 DMF로 처리하고, 실온에서 1h 동안 교반시키고, THF (5 mL) 내 NH_4OH (~15M, 5 mL, ~75 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 규조토를 통한 여과를 통해 고체를 제거하고, 4:1 DCM/THF로 잘 행구고, 여액을 고체 NaCl로 포화시키고, 4:1 DCM/THF (3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸프로판아미드를 얻었다 (370 mg, 74%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.42 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 1.29 (s, 6 H).



[0446]

[0447]

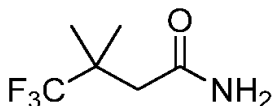
실시예 B13: EtOAc (20 mL) 내 아다만탄-1-카복시산 (2.00 g, 11.10 mmol)의 용액을 CDI (2.00 g, 12.33 mmol)로 처리하고, 실온에서 20 분 동안 교반시키고, NH_4OH (~14M, 5 mL, ~70 mmol)로 처리하고 실온에서 20 분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 아다만탄-1-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (1.74 g, 87%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.91 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 1.92 (m, 3 H), 1.74-1.71 (m, 6 H), 1.68-1.57 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 180.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0448]

[0449]

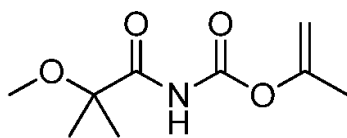
실시예 B14: 티오닐 클로라이드 (3.70 mL, 51.0 mmol) 내 trans-4-트리플루오로메틸시클로헥산카복시산 (0.5 g, 2.55 mmol)의 용액을 60°C까지 1 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 톨루엔 (2x)와 함께 공-증발시키고, EtOAc 내에 용해시키고 (5 mL), 포화 NaHCO_3 (5 mL) 이후 NH_4OH (~13M, 0.588 mL, ~7.65 mmol)로 처리하고 실온에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 trans-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (380 mg, 76%).



[0450]

[0451]

실시예 B15: 티오닐 클로라이드 (6 mL, 82 mmol) 내 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄산의 용액 [참조: 미국 2010/0240663] (0.6 g, 3.53 mmol)를 60°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (2 mL), THF (8 mL) 및 NH_4OH (~15M, 8 mL, ~120 mmol)의 혼합물에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체 NaCl를 포화시까지 부가하고, 혼합물을 4:1 DCM/THF (3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸부탄아미드를 얻었다 (240 mg, 40%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.46 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 2.20 (s, 2 H), 1.18 (s, 6 H).



[0452]

[0453]

실시예 B16: DMF (20 mL) 내 메틸 2-하이드록시이소부티레이트 (2 g, 16.93 mmol)의 0℃ 용액을 NaH (미네랄 오일 내 60%, 0.813 g, 20.33 mmol)로 처리하고, 0.5 h 동안 0℃에서 교반시키고, 아이오도메탄 (1.269 mL, 20.29 mmol)로 처리하고, 실온까지 데워지도록 방치하고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 차가운 포화 NH₄Cl로 중단시키고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 NaHCO₃, 10% LiCl, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 메틸 2-메톡시-2-메틸프로파노에이트를 얻었다 (2.08 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.64 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 1.30 (s, 6 H).

[0454]

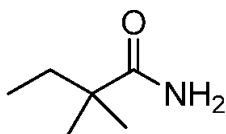
MeOH (20 mL) 내 메틸 2-메톡시-2-메틸프로파노에이트 (2.08 g, 15.74 mmol)의 용액을 물 (10 mL) 내 KOH (1.766 g, 31.5 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 유기층을 감압 하에서 제거하고, 수층 잔사를 1:1 hex/Et₂O로 세척하고, 3N HCl로 산성화하고, DCM로 추출하고 (3x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-메톡시-2-메틸프로판산을 얻었다 (1.24 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.48 (s, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 1.27 (s, 6 H).

[0455]

MeCN (26.2 mL) 내 2-메톡시-2-메틸프로판산 (1.24 g, 10.50 mmol) 및 HOBt (2.090 g, 13.65 mmol)의 용액을 EDC (2.62 g, 13.65 mmol)로 조금씩 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. NH₄OH (~15 M, 2.04 mL, ~30.6 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 50% 포화 식염수로 처리하고, 고체 NaHCO₃로 포화시키고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 얻었다 (860 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.14 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 1.21 (s, 6 H).

[0456]

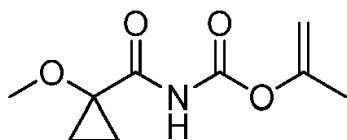
THF (6 mL) 내 2-메톡시-2-메틸프로판아미드 (0.25 g, 2.134 mmol)의 -78℃ 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 내 1M, 2.77 mL, 2.77 mmol)로 한방울씩 처리하고 0.5 h 동안 교반시켰다. THF (1 mL) 내 이소프로페닐 클로로포르메이트 (0.257 mL, 2.347 mmol)의 용액을 한방울씩 부가하고 상기 혼합물을 -78℃에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 데우고, 1 h 동안 교반시키고, 포화 NaHCO₃로 중단시키고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 프로프-1-엔-2-일을 얻었다 (2-메톡시-2-메틸프로파노일)카바메이트 (440 mg, 102%). MS(ESI) *m/z*: 202.1 (M+H⁺).



[0457]

[0458]

실시예 B17: DCM (30 mL) 내 2,2-디메틸부티르산 (1.0 g, 8.61 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (1.130 mL, 12.91 mmol), 이후 촉매적 양의 DMF (1 방울)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. THF (10 mL) 내 NH₄OH (~15M, 4 mL, 60 mmol)의 용액을 한방울씩 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 잔사를 EtOAc 내에 용해시키고, 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 2,2-디메틸부탄아미드를 얻었다 (500 mg, 50%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.95 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 1.42 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.00 (s, 6 H), 0.73 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 116.2 (M+H⁺).



[0459]

[0460]

실시예 B18: DMF (10 mL) 내 메틸 1-하이드록시시클로프로판-1-카복실레이트 (1 g, 8.61 mmol)의 0℃ 용액을 NaH (미네랄 오일 내 60%, 0.689 g, 17.22 mmol)로 처리하고, 0℃에서 0.5 h 동안 교반시키고, 아이오도메탄 (0.646 mL, 10.33 mmol)로 처리하고, 실온까지 천천히 데워지도록 방치하고 2h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl로 중단시키고, 물로 희석하고 Et₂O (3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물, 이후 식염수로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 메틸 1-메톡시시클로프로판-1-카복실레이트를 얻었다 (1.10 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.62 (s, 3 H), 3.27 (s, 3 H), 1.12-1.11 (m, 4 H).

[0461]

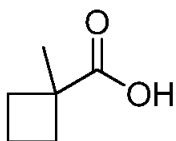
MeOH (10 mL) 내 메틸 1-메톡시시클로프로판-1-카복실레이트 (1.10 g, 8.45 mmol)의 용액을 물 (5 mL) 내 KOH (0.948 g, 16.90 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 작은 부피로 농축시키고, 1:1 Hex/Et₂O로 세척하고 수층을 얼음 상으로 붓고 및 3M HCl로 산성화하였다. 상기 혼합물을 DCM(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시시클로프로판-1-카복시산을 얻었다 (392 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.53 (s, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 1.06-1.05 (m, 4 H).

[0462]

MeCN (8.44 mL) 내 1-메톡시시클로프로판-1-카복시산 (0.392 g, 3.38 mmol) 및 HOBt (0.672 g, 4.39 mmol)의 용액을 EDC (0.841 g, 4.39 mmol)로 조금씩 처리하고, 실온에서 2h 동안 교반시키고, NH₄OH (~15M, 0.657 mL, ~9.9 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 처리하고, 4:1 EtOAc/THF (4x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 NaHCO₃, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시시클로프로판-1-카복사미드를 얻었다 (230 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.47 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 0.95-0.94 (m, 4 H).

[0463]

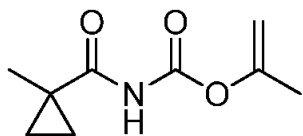
THF (6 mL) 내 1-메톡시시클로프로판-1-카복사미드 (0.23 g, 1.998 mmol)의 -78℃ 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1M THF, 2.80 mL, 2.80 mmol)로 한방울씩 처리하고, 0.5 h 동안 교반시키고, 건조 THF (1 mL) 내 이소프로페닐 클로로포르메이트 (0.262 mL, 2.397 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고, -78℃에서 1h 동안 교반시키고, 실온까지 천천히 데워지도록 방치하고 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 중단시키고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 프로프-1-엔-2-일 (1-메톡시시클로프로판-1-카보닐)카바메이트를 얻었다 (0.423 g, 106%). MS(ESI) *m/z*: 222.1 (M+Na⁺).



[0464]

[0465]

실시예 B19: THF (50 mL) 내 디이소프로필아민 (17 mL, 121 mmol)의 0℃ 용액을 *n*-부틸 리튬 (헥산 내 2.5M, 48 mL, 120 mmol)로 처리하고, 10 분 동안 교반시키고, 시클로부탄 카복시산 (5.00 g, 49.9 mmol)로 처리하고 0.5 h 동안 교반시켰다. 메틸 아이오다이드 (9.00 g, 63.4 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메틸시클로부탄카복시산을 갈색 오일로서 얻었다 (3.54 g, 62%).



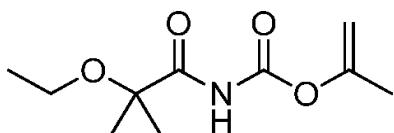
[0466]

[0467]

실시예 B20: MeCN (31 mL) 내 1-메틸시클로프로판-1-카복시산 (1.24 g, 12.39 mmol) 및 HOBt (2.47 g, 16.1 mmol)의 용액을 EDC (3.09 g, 16.1 mmol)로 조금씩 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, NH₄OH (~15M, 2.4 mL, ~36 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 50% 포화 식염수, 이후 포화시까지 고체 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메틸시클로프로판카복사미드 (1.35 g, 110%)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.01 (br s, 1 H), 6.81 (br s, 1 H), 1.20 (s, 3 H), 0.92-0.88 (m, 2 H), 0.47-0.43 (m, 2 H).

[0468]

THF (30 mL) 내 1-메틸시클로프로판카복사미드 (1.35 g, 13.62 mmol)의 -78℃ 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1 M THF, 17.7 mL, 17.7 mmol)로 한방울씩 처리하고, 0.5 h 동안 교반시키고, THF (5 mL) 내 이소프로페닐 클로로포르메이트 (1.94 mL, 17.7 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고, -78℃에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 실온까지 데워지도록 방치하고 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 중단시키고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 크루드 프로프-1-엔-2-일 (1-메틸시클로프로판카보닐)카바메이트 (2.9 g, 116%)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용하였다.



[0469]

[0470]

실시예 B21: DMF (11 mL) 내 NaH (미네랄 오일 내 60 % wt., 1.4 g, 35.0 mmol)의 0℃ 현탁액을 Ar 하에서 THF (5 mL) 내 메틸 2-하이드록시이소부티레이트 (2.0 g, 16.93 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고, 0℃에서 0.5 h 동안 교반시키고, 실온까지 데워지도록 방치하고, 0.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 0℃까지 재냉각시키고, 아이오도에탄 (6.0 g, 35.3 mmol)로 한방울씩 처리하고 냉각 배스가 만료됨에 따라 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, Et₂O (5x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 메틸 2-에톡시-2-메틸프로판노에이트를 얻은 노란색 오일로서 얻었다 (1.6 g, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.63 (s, 3 H), 3.31 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.30 (s, 6 H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

[0471]

MeOH (14 mL) 내 메틸 2-에톡시-2-메틸프로판노에이트 (1.6 g, 10.95 mmol)의 용액을 물 (7 mL) 내 KOH (1.228 g, 21.89 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, Et₂O (2x)로 세척하고 수층을 2M HCl로 pH 2까지 산성화시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc(4x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 2-에톡시-2-메틸프로판산을 무색 오일로서 얻었다 (1.1 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.42 (s, 1 H), 3.34 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.28 (s, 6 H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

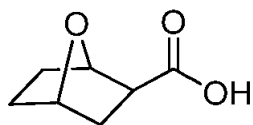
[0472]

MeCN (15 mL) 내 2-에톡시-2-메틸프로판산 (1.1 g, 8.32 mmol)의 용액을 EDC (1.596 g, 8.32 mmol) 및 HOBt (1.275 g, 8.32 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, NH₄OH (~15M, 1.7 mL, ~25.5 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고 물, EtOAc로 추출하고 (5x) 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 2-에톡시-2-메틸프로판아미드를 고체로서 얻었다 (1.1 g, 101%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.03 (s, 2 H), 3.31 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.21 (s, 6 H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

[0473]

Ar 하에서 THF (37 mL) 내 2-에톡시-2-메틸프로판아미드 (1.1 g, 8.39 mmol)의 -78℃ 용액을 LiHMDS (THF 내 1 M, 11 mL, 11 mmol)로 처리하고 0.5 h 동안 교반시키고, THF (2 mL) 내 이소프로페닐 클로로포르메이트 (1.46

g, 12.10 mmol)의 용액으로 처리하고, 15 분 동안 -78°C 에서 교반시키고 이후 냉각 배쓰가 완료됨에 따라 천천히 실온까지 데웠다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 처리하고, DCM로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 프로프-1-엔-2-일 (2-에톡시-2-메틸프로파노일)카바메이트를 오렌지색 오일로서 얻었다 (2.0 g, 84%).



[0474]

실시예 B22: 아크릴로니트릴 (2.50 g, 47.1 mmol)를 아연 클로라이드 (1.926 g, 14.13 mmol)로 조금씩 처리하고, 실온에서 10 분 동안 교반시키고, 푸란 (10.38 mL, 143 mmol)로 처리하고 및 실온에서 14 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 7-옥사비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카보니트릴의 엑소/엔도 혼합물을 얻은 오일로서 얻었다 (4.75 g, 83%).

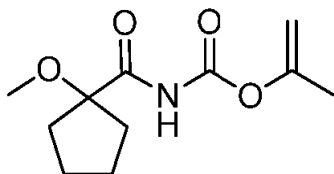
[0475]

EtOAc (30 mL) 내 7-옥사비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-카보니트릴 (4.70 g, 38.8 mmol)의 엑소/엔도-혼합물을 EtOAc 내에 용해시키고 (30 mL), 10% Pd/C (0.300 g, 0.282 mmol)로 처리하고 2시간 동안 수소화하였다 (20 psi). 고체를 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 세척하고 여액진공에서 농축시켜 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카보니트릴의 엑소/엔도-혼합물을 무색 오일로서 얻었다 (4.80 g, 100%).

[0476]

EtOH (30 mL) 내의 엑소/엔도-혼합물 7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카보니트릴 (4.80 g, 39.0 mmol)의 용액을 KOH (10 M, 10 mL, 100 mmol)로 처리하고, 100°C 에서 90 분 동안 가열하고, 이후 실온까지 밤새 냉각시키고 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 물로 처리하고, 진한 HCl로 pH 1까지 산성화시키고, 고체 NaCl로 포화시키고 MTBE (3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 엑소-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복시산을 밝은 갈색 고체로서 얻었다 (2.40 g, 43%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.13 (s, 1 H), 4.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 4.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 2.57 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 1 H), 1.88-1.83 (m, 1 H), 1.63-1.38 (m, 5 H).

[0477]



[0478]

실시예 B23: DCM (30 mL) 내 시클로펜탄온 (2.0 g, 23.78 mmol)의 용액을 아연 클로라이드 (THF 내 0.5M, 4.76 mL, 2.378 mmol) 이후 트리메틸실릴 시아나이드 (3.83 mL, 28.5 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, DCM로 추출하고 (1x) 및 유기 층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 THF (5 mL) 및 HCl (2M, 4 mL)로 처리하고, 실온에서 3 h 동안 교반시키고, 이후 유기층을 감압 하에서 제거하였다. 부가적 HCl (12 M, 5 mL)를 부가하고, 상기 혼합물을 100°C 에서 3 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 물로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-하이드록시시클로펜탄카복시산을 얻었다 (2.3 g, 74%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.28 (s, 1 H), 4.92 (s, 1 H), 1.93-1.83 (m, 2 H), 1.74-1.57 (m, 6 H).

[0479]

MeOH (10 mL) 내 1-하이드록시시클로펜탄카복시산 (1.4 g, 10.76 mmol)의 용액을 진한 H_2SO_4 (1 방울)로 처리하고, 65°C 에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 포화 NaHCO_3 로 처리하고, DCM로 추출하고 (3x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 메틸 1-하이드록시시클로펜탄카복실레이트를 얻었다 (1.45 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (s, 3H), 2.92 (br s, 1 H), 2.11-2.00 (m, 2 H), 1.91-1.83 (m, 2 H), 1.82-1.72 (m, 4 H).

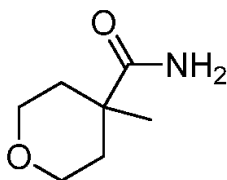
[0480]

[0481] THF (10 mL) 내 NaH (미네랄 오일 내 60%, 0.644 g, 16.09 mmol) (헥산으로 예비-세척, 2x)의 0℃ 현탁액을 THF (10 mL) 내 메틸 1-하이드록시시클로펜탄카복실레이트 (1.45 g, 10.06 mmol)의 용액으로 천천히 처리하고, 0℃에서 15분 동안 교반시키고, 아이오도메탄 (1.258 mL, 20.12 mmol)로 처리하고, 실온까지 데우고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl 내로 붓고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 메틸 1-메톡시시클로펜탄카복실레이트를 얻었다 (1.0 g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 1.98-1.96 (m, 4 H), 1.76-1.74 (m, 4 H).

[0482] THF (10 mL) 내 메틸 1-메톡시시클로펜탄카복실레이트 (1.00 g, 6.32 mmol)의 용액을 물 (5 mL) 내 LiOH (0.531 g, 12.64 mmol)의 용액으로 처리하고, 실온에서 밤새 교반시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 물로 희석하고, HCl (2M, 6 mL)로 산성화하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시시클로펜탄카복시산을 얻었다 (900 mg, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.31 (s, 3 H), 2.05-2.03 (m, 4 H), 1.78-1.77 (m, 4 H) [CO_2H 비관찰됨].

[0483] EtOAc (30 mL) 내 1-메톡시시클로펜탄카복시산 (0.9 g, 6.24 mmol)의 용액을 CDI (1.316 g, 8.12 mmol)로 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, NH_4OH (~15M, 0.729 mL, ~10.9 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (900 mg, 101%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.45 (br s, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.07-2.04 (m, 2 H), 1.90-1.87 (m, 2 H), 1.75-1.73 (m, 4 H).

[0484] Ar 하에서 THF (40 mL) 내 1-메톡시시클로펜탄카복사미드 (0.9 g, 6.29 mmol)의 -78℃ 용액을 LiHMDS (THF 내 1M, 8.17 mL, 8.17 mmol)로 처리하고, 0.5 h 동안 교반시키고, THF (5 mL) 내 이소프로페닐 클로로포르메이트 (0.824 mL, 7.54 mmol)의 용액으로 처리하고, -78℃에서 15분 동안 교반시키고, 실온까지 데우고 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 처리하고, 층을 분리하고 수층을 EtOAc로 추출하였다 (1x). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 크루드 프로프-1-엔-2-일 (1-메톡시시클로펜탄카보닐)카바메이트 (1.5 g, 105%)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/z : 228.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

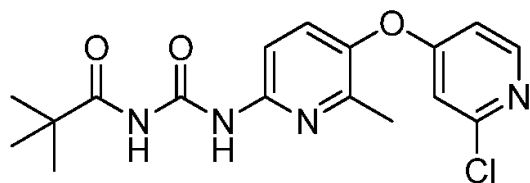


[0485]

[0486] **실시예 B24:** 1:1:1 디옥산/물/MeOH (60 mL) 내 메틸 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복실레이트 (5.00 g, 31.6 mmol)의 용액을 리튬 하이드록사이드 하이드레이트 (5.31 g, 126 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 부분적으로 농축시키고, 물 및 EtOAc로 희석하고 6M HCl로 pH=1까지 산성화시켰다. 층을 분리하고, 수층을 부가적 EtOAc로 추출하고 (50 mL) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복시산을 얻었다 (4.61 g, 100%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.29 (s, 1 H), 3.65 (dt, J = 11.8, 4.3 Hz, 2 H), 3.33-3.32 (m, 2 H), 1.87-1.86 (m, 2 H), 1.35 (ddd, J = 13.5, 9.9, 4.1 Hz, 2 H), 1.13 (s, 3 H).

[0487] MeCN (75 mL) 내 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복시산 (2.60 g, 18.0 mmol), HOBt (2.76 g, 18.0 mmol) 및 EDC (4.49 g, 23.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반시키고, NH_4OH (~15M, 7 mL, ~105 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 잔사를 포화 식염수 (40 mL) 및 DCM (100 mL) 사이에서 분배시켰다. 수층을 THF(50 mL) 및 DCM (5 x 30 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 10% aq K_2CO_3 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (1.83 g, 70%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.14 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 3.60 (dt,

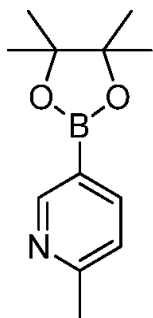
$J = 11.7, 4.5 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 3.36 \text{ (m, } 2 \text{ H}), 1.91\text{--}1.89 \text{ (m, } 2 \text{ H}), 1.30 \text{ (m, } 2 \text{ H}), 1.08 \text{ (s, } 3 \text{ H}).$



[0488]

[0489]

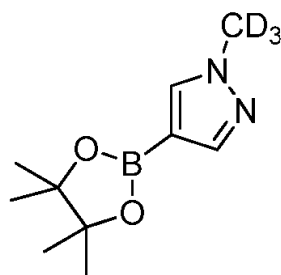
실시예 C1: DCE (9.05 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.330 g, 3.26 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.285 mL, 3.26 mmol)로 한방울씩 처리하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (9.05 mL) 내 **실시예 A8** (0.640 g, 2.72 mmol) 및 피리딘 (1.289 g, 16.29 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 회색 고체로서 얻었다 (813 mg, 83%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.15 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 8.27 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.02 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 6.92 (dd, $J = 5.8, 2.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.22 (s, 3 H), 1.19 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 363.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0490]

[0491]

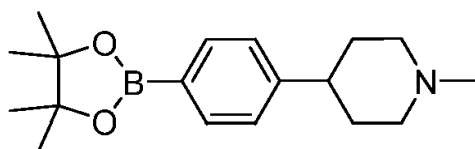
실시예 C2: 디옥산 (7.05 mL) 내 5-브로모-2-메틸피리딘 (0.4 g, 2.325 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.768 g, 3.02 mmol), KOAc (0.685 g, 6.98 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -DCM 부가물 (0.114 g, 0.140 mmol)의 현탁액을 85℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 EtOAc로 잘 행켰다. 여액을 건조까지 농축시켜 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘을 갈색 오일로서 얻었다 (509 mg, 100%).



[0492]

[0493]

실시예 C3: DMF (12 mL) 내 소듐 하이드라이드 (미네랄 오일 내 60%, 0.928 g, 23.2 mmol)의 0℃ 현탁액을 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (3.00 g, 15.46 mmol)로 아르곤 하에서 처리하고 0.5 h 동안 교반시켰다. 트리듀테로아이오도메탄 (2.98 g, 20.56 mmol)를 부가하고, 상기 혼합물 실온까지 데우고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸을 오일로서 얻었다 (1.05 g, 32%). MS (ESI) m/z : 212.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0494]

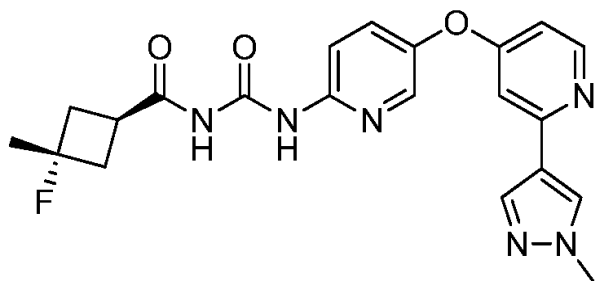
[0495]

실시예 C4: 디옥산 (6 mL) 내 4-(4-브로모-페닐)-1-메틸-피페리딘 (0.3 g, 1.18 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.390 g, 1.534 mmol), 포타슘 아세테이트 [KOAc] (0.232 g, 2.361 mmol), 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ 부가물 (0.096 g, 0.118 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 85℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고 고체를 구조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액을 건조까지 농축시켜 1-메틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페리딘을 얻었다 (100% 추정 수율). MS(ESI) m/z : 302.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0496]

[0497]

실시예 C5: 디옥산 (10 mL 내 **실시예 B16** (0.545 g, 2.71 mmol), **실시예 A9** (0.30 g, 1.354 mmol) 및 N-메틸피롤리딘 (0.141 mL, 1.354 mmol)의 용액을 80 ℃에서 밤새 가열하고 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 크루드를 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 N-((5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 얻었다 (0.25 g, 50%). MS(ESI) m/z : 365.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0498]

[0499]

실시예 1: 카보닐디이미다졸 (42.6 g, 263 mmol)를 천천히 DCM (500 mL) 내 3-옥소-시클로프로판 카복시산 (25.0 g, 219 mmol)의 용액에 부가하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 벤질 알콜 (24.17 g, 223 mmol)로 처리하고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)에 의해 정제하여 벤질 3-옥소시클로부탄카복실레이트를 무색 시럽으로서 얻었다 (29.5 g, 66%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.38-7.35 (m, 5 H); 5.14 (s, 2 H); 3.62 (m, 5 H); MS (ESI) m/z : 227.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0500]

THF (155 mL) 내 벤질 3-옥소시클로부탄카복실레이트 (11.05 g, 54.1 mmol)의 -78℃ 용액을 메틸 마그네슘 브로마이드 (3M in Et_2O , 27.1 mL, 81 mmol)로 한방울씩 처리하고 상기 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 포화 NH_4Cl 를 부가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기 추출물을 건조시키고, 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피(아세톤/Hex)를 통해 정제하여 벤질 3-하이드록시-3-메틸시클로부탄카복실레이트를 무색 오일로서 얻었다 (5.589 g, 47 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.36-7.29 (m, 5 H); 5.08 (m, 3 H); 2.75-2.66 (m, 1 H); 2.13-2.12 (m, 4 H); 1.21 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 243.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

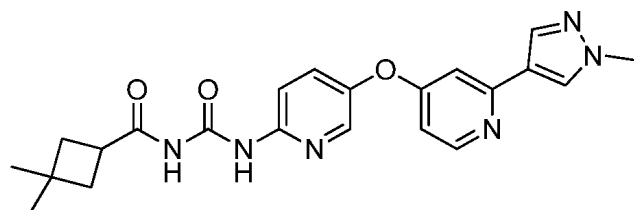
[0501]

Ar 하에서 DCM (125 mL) 내 벤질 3-하이드록시-3-메틸시클로부탄카복실레이트 (5.589 g, 25.4 mmol) -78 ℃의

용액을 DAST (5.03 mL, 38.1 mmol)로 처리하고, 상기 혼합물을 -78°C 에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 실온까지 데워지도록 밤새 방치하였다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 중단시키고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피($\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$)를 통해 정제하여 벤질 3-메틸-*trans*-(3-플루오로시클로부탄카복실레이트)를 무색 오일로서 얻었다 (3.82 g, 68%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.35 (m, 5 H); 5.10 (s, 2 H); 3.23 (m, 1 H); 2.54 (m, 2 H); 2.32 (m, 2 H); 1.38 (d, J = 22.3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 245.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

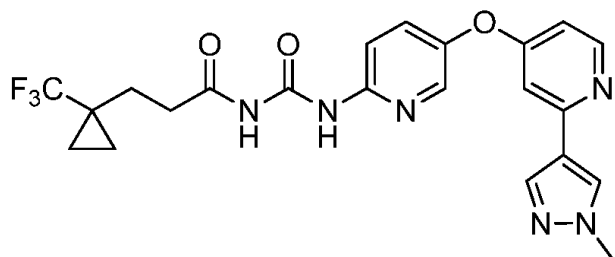
[0502] MeOH (100 mL) 내 벤질 3-메틸-*trans*-(3-플루오로시클로부탄카복실레이트) (3.823 g, 17.20 mmol)의 용액을 10% 탄소상 팔라듐 (건조) (1.831 g, 1.720 mmol)로 처리하고 대기 압력 (풍선)에서 밤새 수소화하였다. 상기 혼합물을 규조토를 통해 여과하고 여액을 건조까지 농축시켜 3-메틸-*trans*-(3-플루오로시클로부탄카복시산)을 무색 오일로서 얻었다 (1.83 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.29 (s, 1 H); 3.10-3.01 (m, 1 H); 2.48-2.47 (m, 2 H); 2.32-2.21 (m, 2 H); 1.39 (d, J = 22.3 Hz, 3 H).

[0503] DCM (5 mL) 내 3-메틸-*trans*-(3-플루오로시클로부탄카복시산) (0.124 g, 0.935 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.246 mL, 2.81 mmol) 및 촉매적 DMF (1 방울)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 톨루엔 (5 mL) 내에 용해시키고, 분말 실버 시아네이트 (0.561 g, 3.74 mmol)로 처리하고 90°C 에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 피리딘 (5 mL) 내 실시예 A2 (0.1 g, 0.374 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc 및 1N NaOHEtOAc 로 처리하고, 규조토를 통해 여과하고 여액의 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였고 (2x); 수층을 2N HCl로 중화하고 EtOAc (2x)로 추출하였다. 필터 케이크를 2N HCl로 세척하고, 여액 NaHCO_3 로 중화하고 EtOAc (2x)로 추출하였다. 모든 유기 추출물을 조합시키고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 분취용 TLC (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeOH/DCM 로 실리카를 세척하고, 건조까지 농축시키고, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 *trans*-3-플루오로-3-메틸- $\text{N}-((5-((2-(1\text{-메틸-1H-피라졸-4-일})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})\text{피리딘-2-일})\text{카바모일})\text{시클로부탄카복사미드}$ 를 백색 고체로서 얻었다 (15 mg, 9.5%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.95 (s, 1 H), 10.81 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.22-8.20 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.39-2.25 (m, 4 H), 1.35 (m, 3 H); MS (ESI) m/z : 425.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0504]

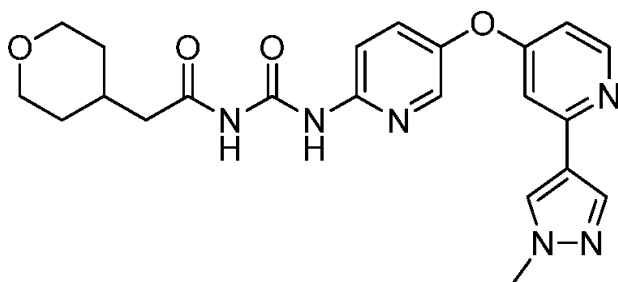
[0505] 실시예 2: DCE (6 mL) 내 실시예 B1 (0.074 g, 0.584 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.051 mL, 0.584 mmol)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반시키고, 이후 83°C 까지 3 h 동안 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 THF (6.0 mL) 및 피리딘 (0.197 mL, 2.43 mmol) 내 실시예 A2 (0.13 g, 0.486 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 MeCN 로 분쇄하고, 5분 동안 초음파처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 3,3-디메틸- $\text{N}-((5-((2-(1\text{-메틸-1H-피라졸-4-일})\text{피리딘-4-일})\text{옥시})\text{피리딘-2-일})\text{카바모일})\text{시클로부탄카복사미드}$ 를 백색 고체로서 얻었다 (125 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27-8.25 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.24 (m, 1 H), 2.03-1.87 (m, 4 H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 421.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0506]

[0507]

실시예 3: DCE (6 mL) 내 **실시예 B2** (0.081 g, 0.449 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.039 mL, 0.449 mmol)로 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 83℃까지 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (6 mL) 내 **실시예 A2** (0.10 g, 0.374 mmol) 및 피리딘 (0.151 mL, 1.871 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 5분 동안 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (98 mg, 55%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27-8.25 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.57 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.87 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 0.91 (m, 2 H), 0.78 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 475.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0508]

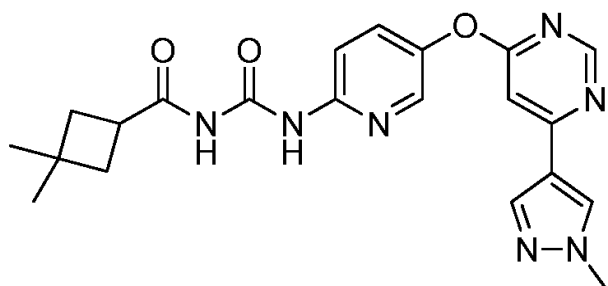
[0509]

실시예 4: THF (25 mL) 내 테트라하이드로피란-4-일아세틸 클로라이드 (0.500 g, 3.07 mmol)의 0℃ 용액을 NH_4OH (~15M, 2.05 mL, ~30.7 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온까지 데워지도록 방치하고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, IPA (2x)와 함께 공-증발시키고, 이후 IPA 내에 현탁시키고 고체를 여과를 통해 제거하였다. 여액을 건조까지 농축시켜 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (510 mg, 116%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.25 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.78 (dd, J = 11.4, 4.1 Hz, 2 H), 3.29-3.19 (m, 2 H), 2.15-1.92 (m, 2 H), 1.91-1.78 (m, 1 H), 1.58-1.48 (m, 2 H), 1.23-1.06 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 144.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0510]

DCE (15 mL) 내 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드 (0.44 g, 3.07 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.336 mL, 3.84 mmol)로 한방울씩 처리하고 이후 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켜 크루드 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸 이소시아네이트 (470 mg, 90%)을 얻었다. THF (6 mL) 내 크루드 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸 이소시아네이트 (0.100 g, 0.591 mmol) 및 **실시예 A2** (0.105 g, 0.394 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 분리된 물질을 재-역-상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/ H_2O)를 통해 정제하고 유기층을 감압 하에서 제거하였다. 수층 잔사를 동결 및 동결건조시켰다. 상기 고체를 포화 NaHCO_3 로 처리하고, DCM로 추출하고 (3x) 조합시킨 유기층을 H_2O 로 세척하고, 건조까지 농축시키고, 4:1 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (22 mg, 13%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.44 (s, 1H), 10.89 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H),

8.25 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (m, 2 H), 3.26 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 2.22 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 1.56 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 1.18 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($M+H^+$).



[0511]

[0512]

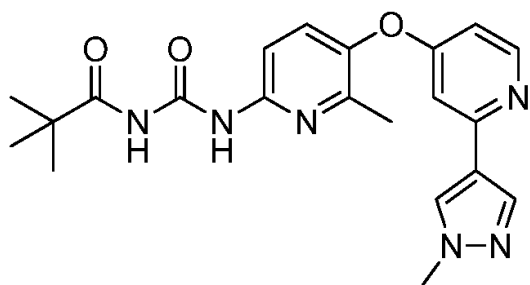
실시예 5: - 무수 DMA (15 mL) 내 NaH (미네랄 오일 내 60%, 0.726 g, 18.16 mmol) 10 °C의 현탁액을 6-아미노피리딘-3-올 (1.0 g, 9.08 mmol)로 처리하고, 30분 동안 차갑게 교반시키고, DMA (10 mL) 내 4,6-디클로로피리미딘 (2.029 g, 13.62 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고, 실온까지 데우고 2 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 H_2O 로 처리하고, DCM로 추출하고 (3x) 조합시킨 유기층을 5% LiCl, 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc)를 통해 정제하여 5-((6-클로로피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (1.0 g, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.62 (d, J = 0.9 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.33-7.26 (m, 2 H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H); MS (ESI) m/z : 223.0 ($M+H^+$).

[0513]

디옥산/ H_2O (5:1, 6 mL) 내 5-((6-클로로피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.50 g, 2.246 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.467 g, 2.246 mmol), 및 Cs_2CO_3 (1.463 g, 4.49 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 살포하고, $Pd(PPh_3)_4$ (0.260 g, 0.225 mmol)로 처리하고, 다시 아르곤을 살포하고 90°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 고체를 여과를 통해 제거하고, 디옥산으로 행구고 여액을 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 EtOAc로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고, EtOAc 및 H_2O 로 행구고 건조시켜 생성물을 얻었다. 여액의 층을 분리하고, 유기 층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고, EtOAc로 분쇄하고 여과를 통해 고체를 수집하고 위에서-분리된 생성물과 조합시키고 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (410 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.60 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.30-7.25 (m, 2 H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 269.1 ($M+H^+$).

[0514]

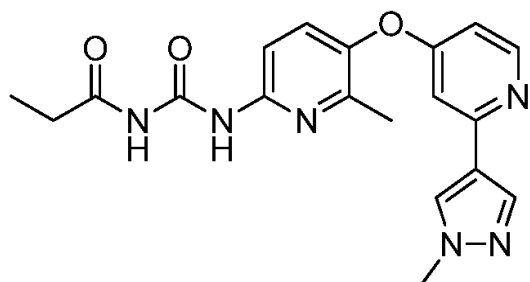
디옥산 (10 mL) 내 실시예 B1 (0.120 g, 0.944 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.120 g, 0.945 mmol)로 처리하고, 100°C에서 3 h 동안 가열하고, 건조까지 농축시키고, DCM 내에 용해시키고 (10 mL), DCM (10 mL) 및 피리딘 (0.070 g, 0.885 mmol) 내 5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.120 g, 0.447 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시켜 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 3,3-디메틸-N-((5-((6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 회색 고체로서 얻었다 (95 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.07 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.30 (m, 1 H), 2.00 (m, 4 H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 422.2 ($M+H^+$).



[0515]

[0516]

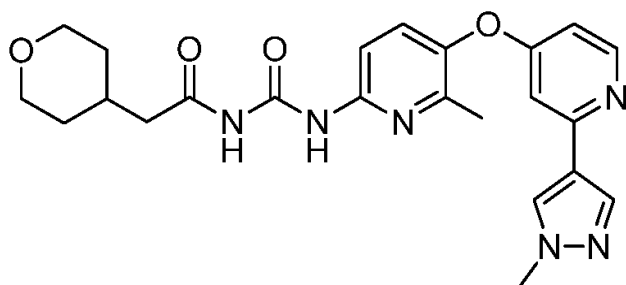
실시예 6: DCE (4 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.065 g, 0.640 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.640 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 80℃까지 2.5 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 THF (4 mL) 및 피리딘 (0.215 mL, 2.67 mmol) 내 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 EtOAc로 처리하고, 실온에서 방치하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (150 mg, 69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 409.2 (M+H⁺).



[0517]

[0518]

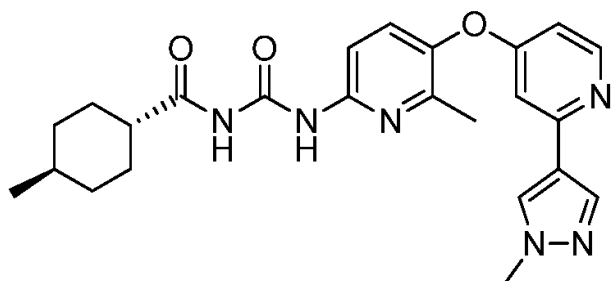
실시예 7: DCE (4 mL) 내 프로피온아미드 (0.047 g, 0.640 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.640 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 80℃까지 2.5 h 동안 데우고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 및 피리딘 (0.215 mL, 2.67 mmol) 내 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 물질을 EtOAc로 처리하고, 실온에서 방치하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드를 백색 고체로서 얻었다 (110 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.00 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.41 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 381.2 (M+H⁺).



[0519]

[0520]

실시예 8: DCE (7 mL) 내 크루드 2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세틸 이소시아네이트 (0.110 g, 0.650 mmol, 실시예 4 참조)의 용액을 **실시예 A6** (0.183 g, 0.650 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 피리딘 (0.11 mL, 1.3 mmol)를 부가하고, 상기 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반시키고, THF로 처리하고, 이후 포화 NaHCO₃ 및 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미드를 얻은 갈색 고체로서 얻었다 (56 mg, 19%). MS (ESI) m/z : 451.2 (M+H⁺).



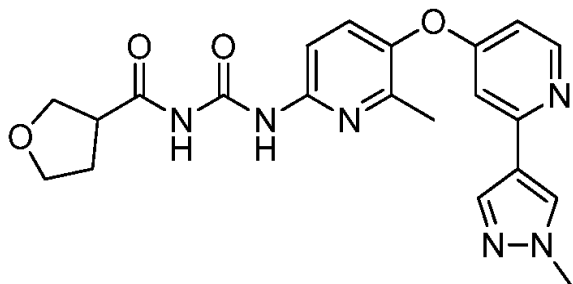
[0521]

[0522]

실시예 9: EtOAc (15 mL) 내 trans-4-메틸시클로헥산 카복시산 (1.00 g, 7.03 mmol)의 용액을 CDI (1.425 g, 8.79 mmol)로 처리하고 실온에서 20 분 동안 교반시켰다. 암모늄 하이드록사이드 (~14M, 5.00 mL, ~70.0 mmol)를 부가하고, 상기 혼합물을 20 분 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 포화 NaHCO₃로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 trans-4-메틸시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (842 mg, 85%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.13 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 1.70 (m, 4 H), 1.25 (m, 3 H), 0.84 (m, 5 H); MS (ESI) m/z : 142.1 (M+H⁺).

[0523]

디옥산 (7.5 mL) 내 trans-4-메틸시클로헥산카복사미드 (0.275 g, 1.94 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.300 g, 2.36 mmol)로 처리하고 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (8 mL) 내에 용해시키고 DCM (8 mL) 및 피리딘 (0.100 g, 1.264 mmol) 내 **실시예 A6** (0.250 g, 0.889 mmol)의 현탁액에 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 trans-4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (262 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (s, 1 H), 10.80 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.36 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75 (m, 4 H), 1.38 (m, 3 H), 0.88 (m, 5 H); MS (ESI) m/z : 449.2 (M+H⁺).



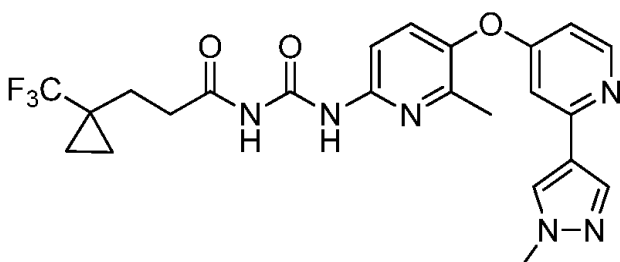
[0524]

[0525]

실시예 10: 방법 A: 디옥산 (10 mL) 내 **실시예 B3** (0.200 g, 1.737 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.200 g, 1.576 mmol)로 처리하고, 100℃에서 3 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (8 mL) 내에 용해시키고 DCM (8 mL) 및 피리딘 (0.170 g, 2.149 mmol) 내 **실시예 A6** (0.202 g, 0.716 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 16%). MS (ESI) m/z : 423.2 ($M+H^+$).

[0526]

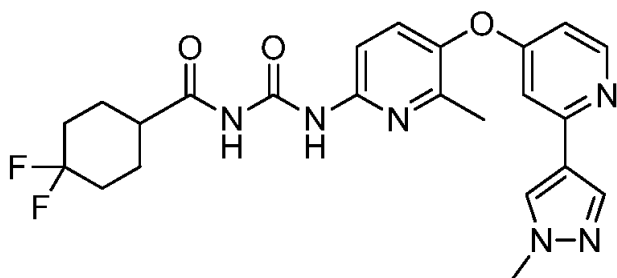
방법 B: DCM (40 mL) 내 테트라하이드로푸란-3-카복시산 (4.00 g, 34.4 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (5.00 g, 39.4 mmol) 및 한 방울의 DMF로 처리하고 상기 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 반응을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (40 mL), 실버 시아네이트 (8.00 g, 53.4 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. **실시예 A6** (3.20 g, 11.4 mmol) 및 피리딘 (0.090 g, 1.138 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 여과하고 상기 고체를 DCM 및 THF로 세척하였다. 조합시킨 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (THF/EtOAc)를 통해 정제하였다. 정제된 잔사를 물 (60 mL) 내에 4 h 동안 현탁시키고 고체를 여과에 의해 수집하고, 세척하고, 진공에서 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 백색 고체로서 제공하였다 (2.3 g, 48%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.98 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.88 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79-3.73 (m, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 423.2 ($M+H^+$).



[0527]

[0528]

실시예 11: DCE (3 mL) 내 **실시예 B2** (0.087 g, 0.480 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.048 mL, 0.544 mmol)로 처리하고 80℃에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (2 mL) 내 **실시예 A6** (0.09 g, 0.320 mmol) 및 TEA (0.133 mL, 0.960 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하고, MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (107 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.92 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.57 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.87 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 0.91 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 0.78 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 489.2 ($M+H^+$).



[0529]

[0530]

실시예 12: 실온에서 DCE (6 mL) 내 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드 (0.479 mL, 2.94 mmol)의 용액을 XtalFluor-M (1.071 g, 4.41 mmol) 이후 에틸 4-옥소시클로헥산카복실레이트 (0.500 g, 2.94 mmol)로 처리하고 상기 혼합물을 환류까지 2.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 DCM로 희석하고, 층을 분리하고, 수층을 부가적 DCM (1x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 실리카겔의 작은 패드를 통해 여과하고, DCM로 잘 행궜다. 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(DCM/Hex)를 통해 정제하여 에틸 4,4-디플루오로시클로헥산카복실레이트를 무색 오일로서 얻었다 (390 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.49 (m, 1 H), 2.02-1.77 (m, 6 H), 1.65-1.50 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

[0531]

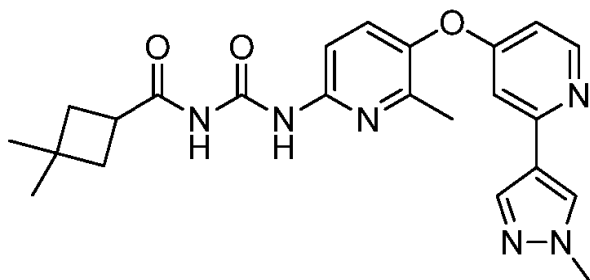
THF (12 mL) 내 에틸 4,4-디플루오로시클로헥산카복실레이트 (0.385 g, 2.003 mmol)의 용액을 H_2O (6 mL) 이후 리튬 하이드록사이드 1수화물 (0.420 g, 10.02 mmol)로 처리하고 상기 혼합물을 강하게 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, pH 4까지 1M HCl로 산성화하고, 층을 분리하고 수층을 부가적 EtOAc로 추출하였다 (1x). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 4,4-디플루오로시클로헥산카복시산을 백색 고체로서 얻었다 (318 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.28 (s, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 2.02-1.75 (m, 6 H), 1.59 (m, 2 H).

[0532]

DCM (4 mL) 내 4,4-디플루오로시클로헥산카복시산 (0.217 g, 1.322 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.174 mL, 1.983 mmol) 이후 촉매적 DMF (1 방울)로 처리하고 상기 혼합물을 실온에서 1.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM (1x)와 함께 공-증발시키고 결과로서 얻어진 잔사를 THF (2 mL) 내에 용해시키고, THF (2 mL) 내 NH_4OH (~14M, 2 mL, 28.0 mmol)의 교반 용액에 부가하고 30 분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 희석하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 4,4-디플루오로시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (167 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.28 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.86-1.67 (m, 4 H), 1.57 (m, 2 H).

[0533]

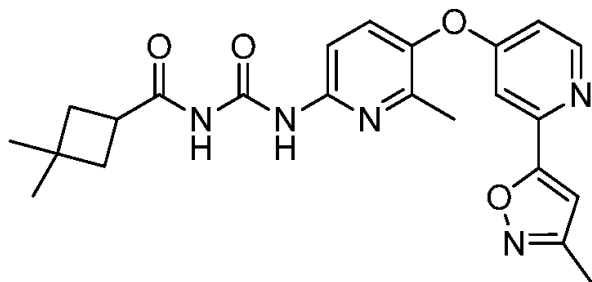
DCE (5 mL) 내 4,4-디플루오로시클로헥산카복사미드 (0.083 g, 0.510 mmol)의 묽은 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.045 mL, 0.510 mmol)로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반시키고, 이후 환류까지 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (5 mL) 내 **실시예 A6** (0.120 g, 0.425 mmol) 및 피리딘 (0.172 mL, 2.126 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 물질을 DCM로 분쇄하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 4,4-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (88 mg, 44%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.94 (s, 1 H), 10.91 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.58 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H), 1.98-1.57 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 471.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0534]

[0535]

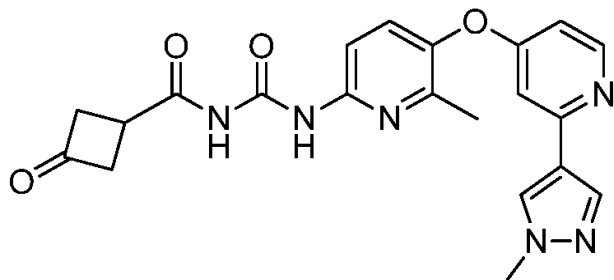
실시예 13: DCE (4 mL) 내 **실시예 B1** (0.054 g, 0.427 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.037 mL, 0.427 mmol)로 처리하고, 83℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 THF (4 mL) 및 피리딘 (0.144 mL, 1.777 mmol) 내 **실시예 A6** (0.1 g, 0.355 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고, MeCN로 분쇄하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (134 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.06 (s, 1 H), 10.69 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.24 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.02-1.87 (m, 4 H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 435.2 (M+H⁺).



[0536]

[0537]

실시예 14: DCE (4 mL) 내 **실시예 B1** (0.028 g, 0.221 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.019 mL, 0.221 mmol)로 처리하고, 83℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4.0 mL) 내 **실시예 A7** (0.052 g, 0.184 mmol) 및 피리딘 (0.074 mL, 0.921 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소자졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (51 mg, 64%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.08 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.98-6.95 (m, 2 H), 3.25 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.02-1.88 (m, 4 H), 1.13 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 436.2 (M+H⁺).

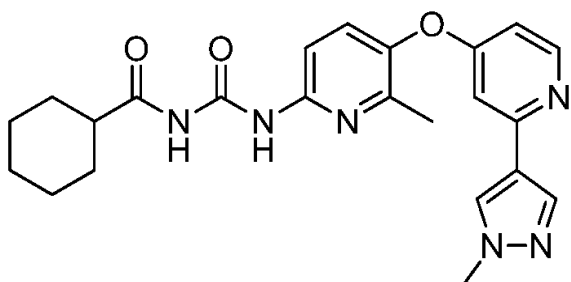


[0538]

[0539]

실시예 15: DCE (4 mL) 내 **실시예 B4** (0.055 g, 0.407 mmol)의 묽은 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.036 mL,

0.407 mmol)로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반시키고, 이후 환류까지 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.095 g, 0.339 mmol) 및 피리딘 (0.137 mL, 1.696 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고, 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 Et_2O 로 분쇄하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-3-옥소시클로부탄카복사미드를 갈색 고체로서 얻었다 (116 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (s, 1 H), 10.94 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.42 (m, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 421.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



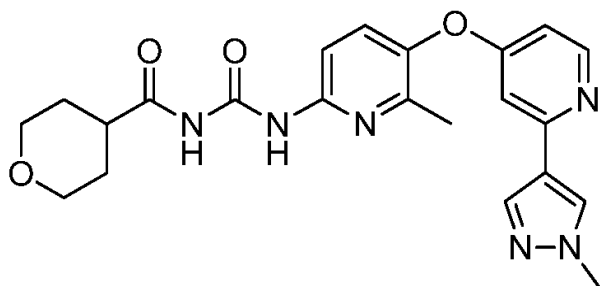
[0540]

[0541]

실시예 16: EtOAc (10 mL) 내 시클로헥산카복사산 (1.00 g, 7.80 mmol)의 용액을 CDI (1.581 g, 9.75 mmol)로 처리하고, 실온에서 20 분 동안 교반시키고, 암모늄 하이드록사이드 (5.00 mL, 70.0 mmol)로 처리하고 20 분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (1.109 g, 112%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.61 (s, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 1.89 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.66 (m, 1 H), 1.42 (m, 2 H), 1.24 (m, 3 H).

[0542]

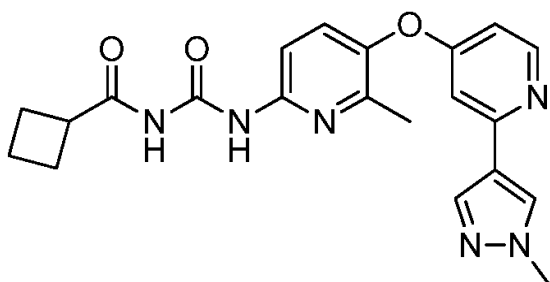
디옥산 (5 mL) 내 시클로헥산카복사미드 (0.260 g, 2.044 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.15 mL, 1.747 mmol)로 처리하고, 100°C 에서 1.5 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (5 mL) 내에 용해시키고, DCM (1 mL) 및 피리딘 (0.2 mL, 2.483 mmol) 내 **실시예 A6** (0.100 g, 0.355 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 H_2O 로 처리하고, 층을 분리하고 수층을 DCM로 추출하였다(2x). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN 내에 현탁시키고 간단히 초음파처리하였다. 여과를 통해 고체를 수집하고, 추가로 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN/ H_2O 내에 현탁시키고, 동결, 건조시키고 진공 하에서 80°C 에서 건조시키고 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (93 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.44-2.38 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.84-1.66 (m, 4 H), 1.65-1.57 (m, 1 H), 1.42-1.10 (m, 5 H); MS (ESI) m/z : 435.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0543]

[0544]

실시예 17: DCE (3 mL) 내 **실시예 B5** (0.103 g, 0.800 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.070 mL, 0.800 mmol)로 처리하고 80℃에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (2 mL) 내 **실시예 A6** (0.09 g, 0.320 mmol) 및 TEA (0.129 g, 1.280 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로 얻었다 (88 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.00 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.89-3.87 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.32-3.28 (m, 2 H), 2.70-2.67 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 1.61-1.58 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



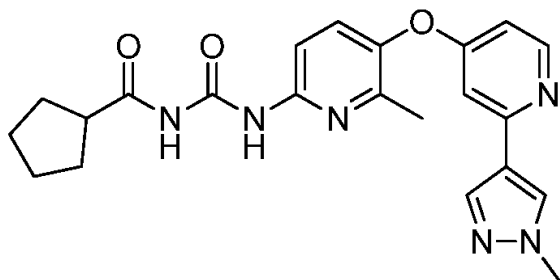
[0545]

[0546]

실시예 18: DCM 내 시클로부탄카복시산 (0.75 g, 7.49 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.820 mL, 9.36 mmol) 이후 DMF (1 방울)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 THF (15 mL) 내 NH_4OH (~15M, 15 mL, ~225 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하였다. 여액을 포화시까지 고체 NaCl로 처리하고, 4:1 DCM/THF (3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 시클로부탄카복사미드를 얻었다 (507 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.07 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 2.93 (td, J = 8.5, 1.0 Hz, 1 H), 2.12-2.02 (m, 2 H), 2.01-1.92 (m, 2 H), 1.89-1.77 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H).

[0547]

DCE (4 mL) 내 시클로부탄카복사미드 (0.042 g, 0.427 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.037 mL, 0.427 mmol)로 처리하고, 83℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 및 피리딘 (0.173 mL, 2.133 mmol) 내 **실시예 A6** (0.1 g, 0.355 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 희석하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 분쇄하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (81 mg, 56%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.04 (s, 1 H), 10.69 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.31 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.26-2.06 (m, 4 H), 1.99-1.88 (m, 1 H), 1.85-1.76 (m, 1 H); MS (ESI) m/z : 407.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



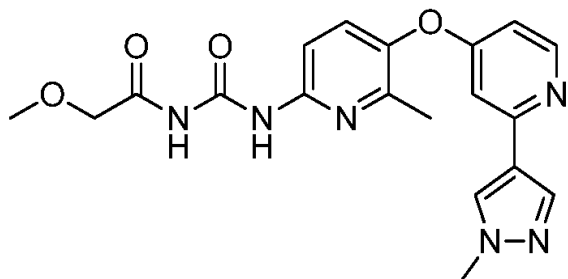
[0548]

[0549]

실시예 19: THF (5 mL) 내 시클로펜틸카보닐 클로라이드 (0.6 g, 4.53 mmol)의 용액을 한방울씩 THF (15 mL) 내 NH_4OH (~15M, 15 mL, ~225 mmol) 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 고체 NaCl로 포화시키고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (584 mg, 114%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.18 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 2.53-2.44 (m, 1 H), 1.74-1.65 (m, 2 H), 1.62-1.52 (m, 4 H), 1.50-1.42 (m, 2 H).

[0550]

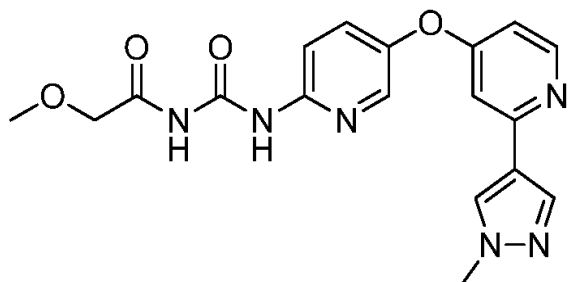
DCE (4 mL) 내 시클로펜탄카복사미드 (0.048 g, 0.427 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.037 mL, 0.427 mmol)로 처리하고, 83°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 및 피리딘 (0.173 mL, 2.133 mmol) 내 **실시예 A6** (0.1 g, 0.355 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 희석하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN로 분쇄하고 여과를 통해 고체를 수집하여 수확물 1을 얻었다. 여액을 건조까지 농축시키고, MeCN로 다시 분쇄하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 수확물 1과 조합시키고 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 밝은 분홍색 고체로서 얻었다 (57 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.06 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.86 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.74-1.61 (m, 4 H), 1.54 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 421.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0551]

[0552]

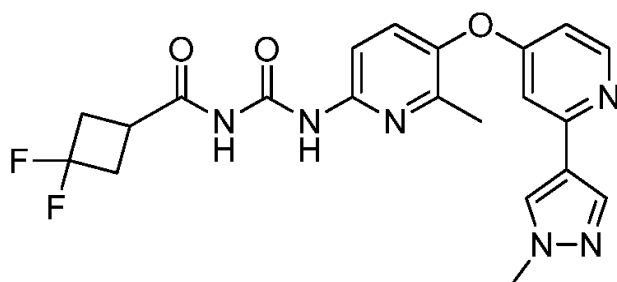
실시예 20: DCE (4 mL) 내 **실시예 B6** (0.057 g, 0.640 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.640 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 80°C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol) 및 피리딘 (0.215 mL, 2.67 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 2-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (152 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.69 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 397.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0553]

[0554]

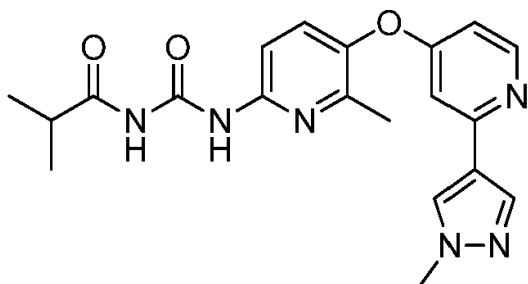
실시예 21: DCE (4 mL) 내 **실시예 B6** (0.060 g, 0.673 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.059 mL, 0.673 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 1.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A2** (0.15 g, 0.561 mmol) 및 피리딘 (0.226 mL, 2.81 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 2-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드를 회색 고체로서 얻었다 (186 mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.78 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.96 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 7.74 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 383.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0555]

[0556]

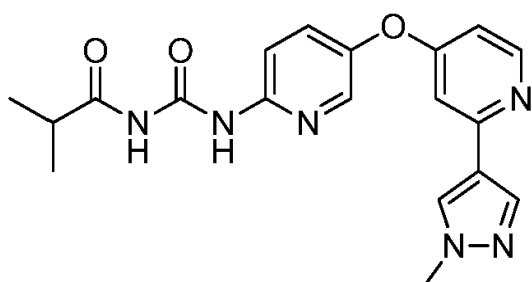
실시예 22: DCM (20 mL) 내 **실시예 16** (0.10 g, 0.238 mmol)의 0℃ 용액을 DAST (0.157 mL, 1.189 mmol)로 처리하고, 실온까지 데우고, 3 h 동안 교반시켰고, 이후 40℃에서 밤새 가열하였다. 부가적 DAST (0.1 mL) 및 DCM (10 mL)를 부가하고 상기 혼합물을 40℃에서 밤새 가열하였다. 여과를 통해 고체를 수집하고, DCE (5 mL)로 처리하고, 70℃에서 3 h 동안 및 55℃에서 밤새 가열하였다. 여과를 통해 고체를 수집하고 추가로 역-상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)를 통해 정제하였다. 농축 분획을 조합시키고 MeOH와 함께 공-증발시키고 남은 수성 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 중화하고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 수확물 1을 얻었다. 초기 반응 혼합물로부터의 여액을 여과를 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 수확물 2을 제공하였다. 두 개의 수확물을 조합시키고, 1:1 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 로 처리하고 동결 및 건조시켜 3,3-디플루오로-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 얻은 회색 고체로서 얻었다 (19 mg, 18%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H); 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.20 (m, 1 H), 2.80 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 443.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0557]

[0558]

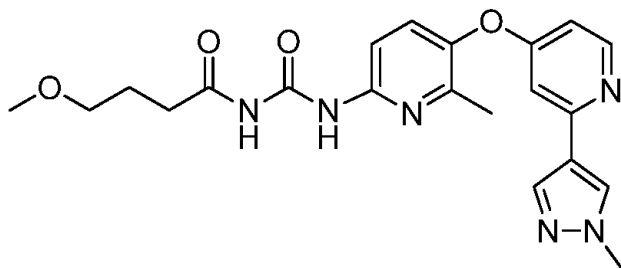
실시예 23: DCE (4 mL) 내 **실시예 B7** (0.056 g, 0.640 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.640 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 80℃까지 1.5 h 동안 데우고, 실온까지 냉각시키고 THF (4 mL) 및 피리딘 (0.215 mL, 2.67 mmol) 내 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (59 mg, 28%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.43 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 395.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0559]

[0560]

실시예 24: DCE (4 mL) 내 **실시예 B7** (0.059 g, 0.673 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.059 mL, 0.673 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 80℃까지 2.5 h 동안 데우고, 실온까지 냉각시키고 THF (4 mL) 및 피리딘 (0.226 mL, 2.81 mmol) 내 **실시예 A2** (0.15 g, 0.561 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (89 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.25 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.43 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 381.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0561]

[0562]

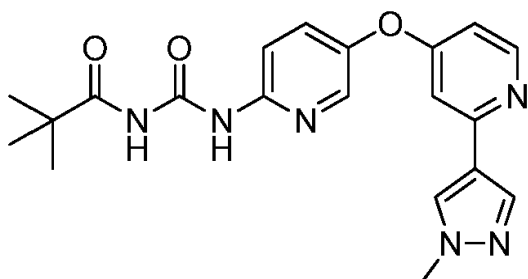
실시예 25: THF (20 mL) 내 메틸 4-메톡시부타노에이트 (1.0 g, 7.57 mmol)의 용액을 H₂O (5 mL) 내 LiOH (0.362 g, 15.13 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 2M HCl로 산성화하고, H₂O로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 4-메톡시부탄산을 점성 오일로서 얻었다 (860 mg, 96%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.02 (s, 1 H), 3.28 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.69 (m, 2 H).

[0563]

MeCN (30 mL) 내 4-메톡시부탄산 (0.86 g, 7.28 mmol)의 용액을 EDC (1.814 g, 9.46 mmol) 및 HOBT (1.449 g, 9.46 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 NH₄OH (~15M, 0.850 mL, ~12.8 mmol)로 처리하고 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, 고체 NaCl로 포화시키고, THF (2x)로 추출하고, 조합시킨 유기층을 H₂O, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 4-메톡시부탄아미드를 백색 고체로서 얻었다 (390 mg, 46%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.22 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 3.26 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 2.05 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.68-1.66 (m, 2 H).

[0564]

DCE (4 mL) 내 4-메톡시부탄아미드 (0.083 g, 0.711 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.062 mL, 0.711 mmol)로 처리하고 80°C에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (2 mL) 내 **실시예 A6** (0.1 g, 0.355 mmol) 및 TEA (0.197 mL, 1.422 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하고, MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 4-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드를 백색 고체로서 얻었다 (105 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.00 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.64 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.33 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.82-1.74 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 425.2 (M+H⁺).

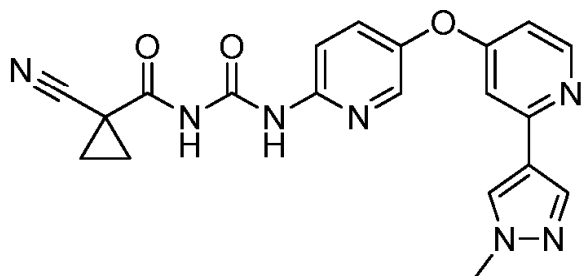


[0565]

[0566]

실시예 26: DCE (4 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.045 g, 0.449 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.039 mL, 0.449 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 80°C까지 2.5 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 THF (4 mL) 및 피리딘 (0.215 mL, 2.67 mmol) 내 **실시예 A2** (0.10 g, 0.374 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고, 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-

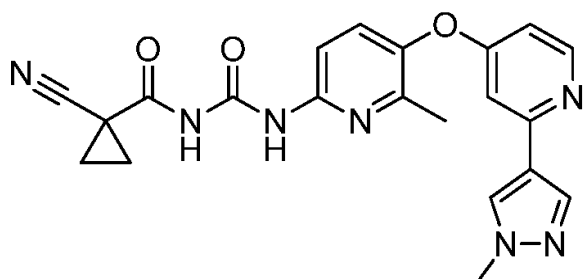
1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 회색 고체로서 얻었다 (106 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27-8.25 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 395.2 (M+H⁺).



[0567]

[0568]

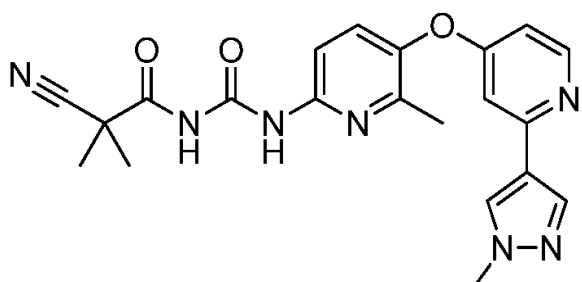
실시예 27: DCE (4 mL) 내 **실시예 B8** (0.074 g, 0.673 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.059 mL, 0.673 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 1.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A2** (0.15 g, 0.561 mmol) 및 피리딘 (0.226 mL, 2.81 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 1-시아노-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 회색 고체로서 얻었다 (176 mg, 78%). MS (ESI) *m/z*: 404.1 (M+H⁺).



[0569]

[0570]

실시예 28: DCE (4 mL) 내 **실시예 B8** (0.070 g, 0.640 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.640 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 1.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol) 및 피리딘 (0.215 mL, 2.67 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 1-시아노-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 회색 고체로서 얻었다 (103 mg, 46%). MS (ESI) *m/z*: 418.1 (M+H⁺).

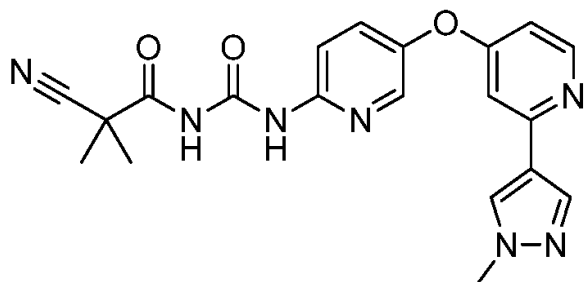


[0571]

[0572]

실시예 29: DCE (4 mL) 내 **실시예 B9** (0.072 g, 0.640 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.640 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 1.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol) 및 피리딘 (0.215 mL, 2.67 mmol)의 용액에

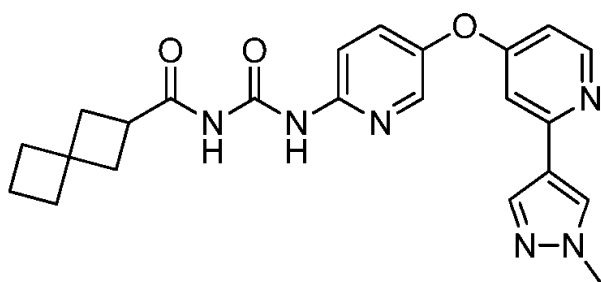
한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-시아노-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (93 mg, 42%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.10 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 8.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.66 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 420.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0573]

[0574]

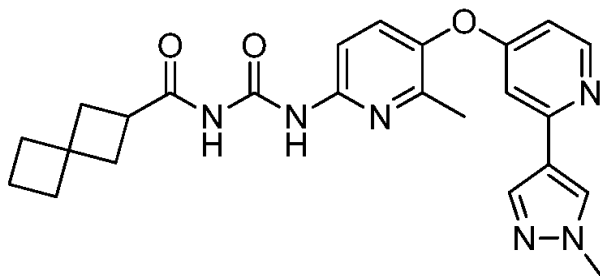
실시예 30: DCE (4 mL) 내 실시예 B9 (0.076 g, 0.673 mmol)의 현탁액 을로 처리하고 옥살릴 클로라이드 (0.059 mL, 0.673 mmol), 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 80°C까지 1.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 실시예 A2 (0.15 g, 0.561 mmol) 및 피리딘 (0.226 mL, 2.81 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-시아노-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (178 mg, 78%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.16 (s, 1 H), 10.71 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.76 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.66 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 406.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0575]

[0576]

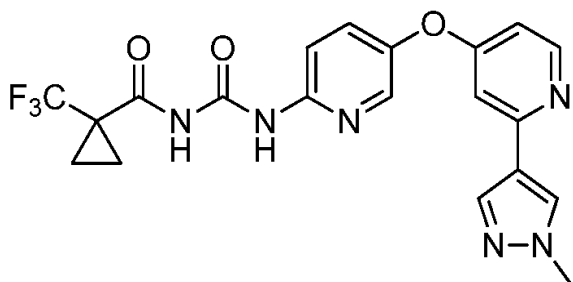
실시예 31: DCE (4 mL) 내 실시예 B10 (0.060 g, 0.431 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.038 mL, 0.431 mmol)로 처리하고, 80°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 실시예 A2 (0.096 g, 0.359 mmol) 및 피리딘 (0.145 mL, 1.796 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (75 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.07 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H), 8.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25-8.24 (m, 2 H), 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.71 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.13 (m, 1 H), 2.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 4 H), 2.01-1.95 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.77-1.71 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 433.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0577]

[0578]

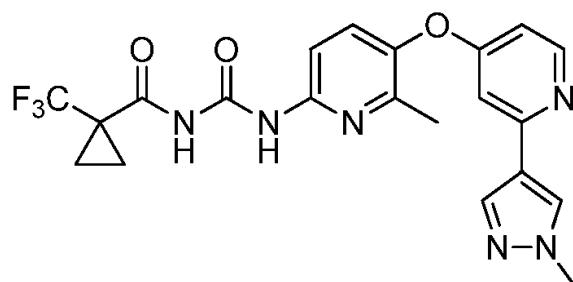
실시예 32: DCE (4 mL) 내 **실시예 B10** (0.060 g, 0.431 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.038 mL, 0.431 mmol)로 처리하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.101 g, 0.359 mmol) 및 피리딘 (0.145 mL, 1.796 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)스피로[3.3]헵탄-2-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (78 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.02 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.12 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.15 (d, J = 8.3 Hz, 4 H), 2.00-1.96 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 1.77-1.70 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 447.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0579]

[0580]

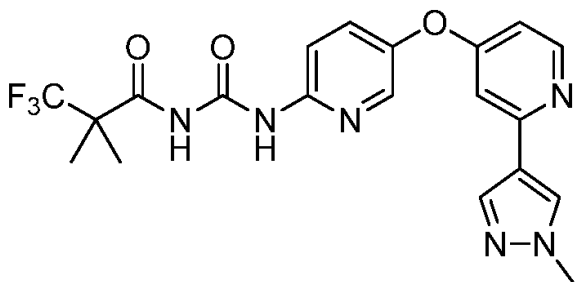
실시예 33: DCE (4 mL) 내 **실시예 B11** (0.060 g, 0.392 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.034 mL, 0.392 mmol)로 처리하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A2** (0.087 g, 0.327 mmol) 및 피리딘 (0.132 mL, 1.633 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (127 mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.80 (s, 1 H), 10.62 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 447.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0581]

[0582]

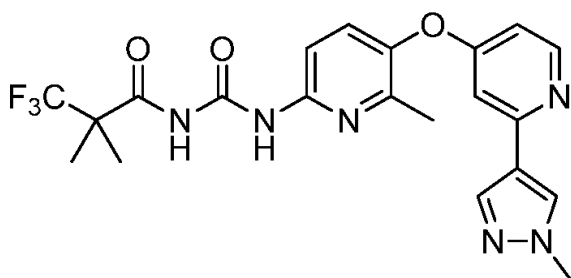
실시예 34: DCE (4 mL) 내 **실시예 B11** (0.06 g, 0.392 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.041 mL, 0.470 mmol)로 처리하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.110 g, 0.392 mmol) 및 피리딘 (0.158 mL, 1.959 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (124 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.75 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 461.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0583]

[0584]

실시예 35: DCE (4 mL) 내 **실시예 B12** (0.060 g, 0.387 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.034 mL, 0.387 mmol)로 처리하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A2** (0.086 g, 0.322 mmol) 및 피리딘 (0.130 mL, 1.612 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (101 mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.84-10.67 (br m, 2 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.49 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

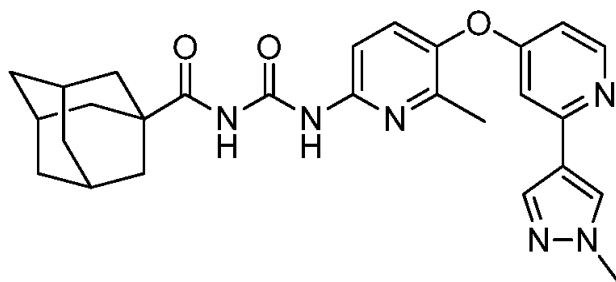


[0585]

[0586]

실시예 36: DCE (4 mL) 내 **실시예 B12** (0.060 g, 0.387 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.041 mL, 0.464 mmol)로 처리하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.109 g, 0.387 mmol) 및 피리딘 (0.156 mL, 1.934 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (77 mg, 43%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.77 (s, 1 H), 10.69 (br m, 1 H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.49 (s, 6 H); MS (ESI)

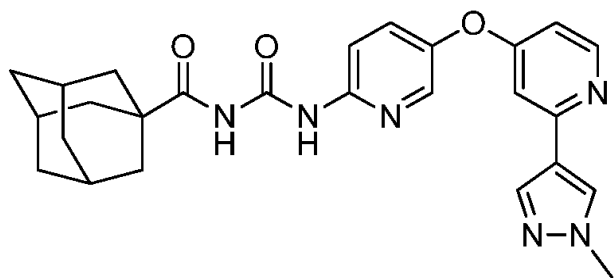
m/z : 463.1 ($M+H^+$).



[0587]

[0588]

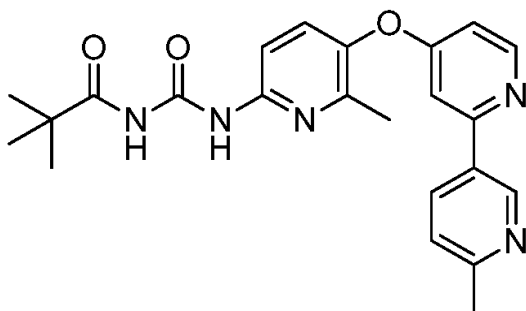
실시예 37: 디옥산 (10 mL) 내 **실시예 B13** (0.150 g, 0.837 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.150 g, 1.182 mmol)로 처리하고, 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (10 mL) 내 **실시예 A6** (0.150 g, 0.533 mmol) 및 피리딘 (0.080 g, 1.011 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 2 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 잔사 MeCN로 처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (200 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.18 (s, 1 H), 10.32 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.98 (m, 3 H), 1.89 (m, 6 H), 1.66 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 487.2 ($M+H^+$).



[0589]

[0590]

실시예 38: 디옥산 (10 mL) 내 **실시예 B13** (0.150 g, 0.837 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.150 g, 1.182 mmol)로 처리하고, 100℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (10 mL) 내 **실시예 A2** (0.150 g, 0.561 mmol) 및 피리딘 (0.080 g, 1.011 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 2 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아다만탄-1-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (80 mg, 29%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.24 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H) 8.25-8.24 (m, 2 H) 8.07 (br d, J = 9.0 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H) 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.98 (m, 3 H), 1.89 (m, 6 H), 1.66 (m, 6 H); MS (ESI) m/z : 473.2 ($M+H^+$).

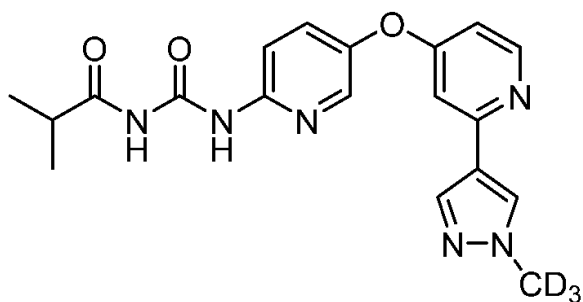


[0591]

[0592]

실시예 39: 디옥산 (4.4 mL) 내 **실시예 C1** (0.20 g, 0.551 mmol), **실시예 C2** (0.254 g, 1.158 mmol) 및 포화 NaHCO_3 (1.1 mL)의 현탁액을 초음파처리 하에서 Ar로 살포하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.064 g, 0.055 mmol)로 처리하고,

다시 Ar로 살포하고, 80℃에서 3 h 동안, 이후 90℃ 1.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석하고 규조토를 통해 여과하였다. 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 조합시키고 감압 하에서 농축시켰다. 수층 잔사를 포화 Na₂CO₃로 중화하고 여과를 통해 고체를 수집하고, MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (150 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.15 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 420.2 (M+H⁺).



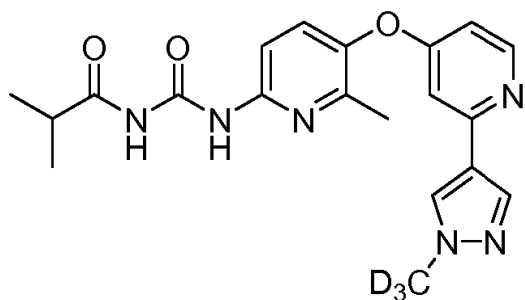
[0593]

[0594]

실시예 40: 디옥산 (20 mL) 및 H₂O (4 mL) 내 **실시예 A9** (1.103 g, 4.97 mmol), **실시예 C3** (1.05 g, 4.97 mmol), K₂CO₃ (1.375 g, 9.95 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.200 g, 0.173 mmol)의 현탁액을 아르곤 하에서 90℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 DCM로 처리하였다. 고체를 여과를 통해 제거하고 DCM 및 THF로 세척하였다. 조합시킨 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 분홍색 고체로서 얻었다 (290 mg, 22%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.30 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.50 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 271.1 (M+H⁺).

[0595]

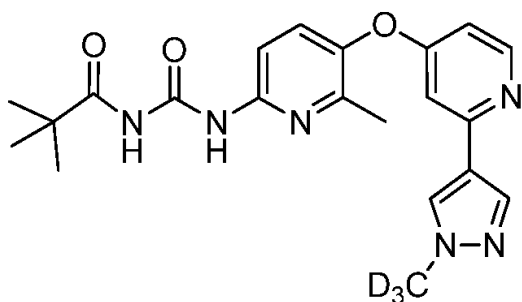
DCE (5.5 mL) 내 **실시예 B7** (0.077 g, 0.888 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.078 mL, 0.888 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 80℃까지 1.5 h 동안 데우고, 실온까지 냉각시키고, THF (8 mL) 내 5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.200 g, 0.740 mmol) 및 피리딘 (0.299 mL, 3.70 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na₂CO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (6x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (199 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.10 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25-8.24 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 384.2 (M+H⁺).



[0596]

[0597]

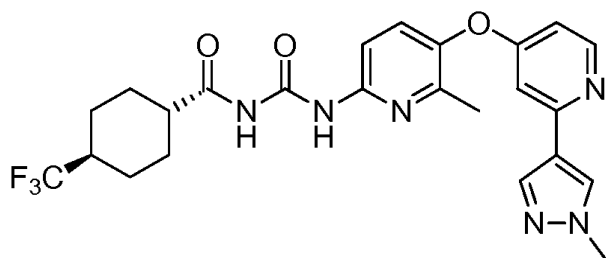
실시예 41: DCE (5.25 mL) 내 **실시예 B7** (0.074 g, 0.844 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.074 mL, 0.844 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 80℃까지 1.5 h 동안 데우고, 실온까지 냉각시키고, THF (8 mL) 내 **실시예 A10** (0.200 g, 0.703 mmol) 및 피리딘 (0.284 mL, 3.52 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (6x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (202 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.04 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 8.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.24 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 0.7$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.59 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z : 398.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0598]

[0599]

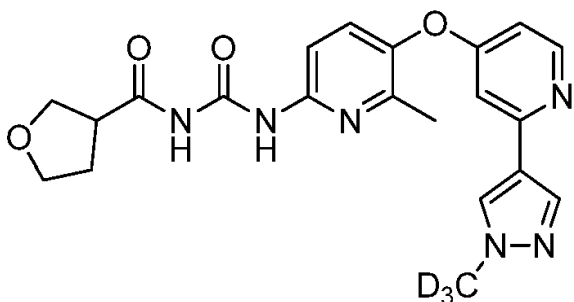
실시예 42: 디옥산 (4 mL) 및 H_2O (1 mL) 내 **실시예 C1** (0.18 g, 0.496 mmol), **실시예 C3** (0.115 g, 0.546 mmol) 및 K_2CO_3 (0.206 g, 1.488 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.029 g, 0.025 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 식염수로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 1:1 MeCN/ H_2O 로 처리하고, 동결, 건조시키고 결과로서 얻어진 고체를 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (110 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.16 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 412.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0600]

[0601]

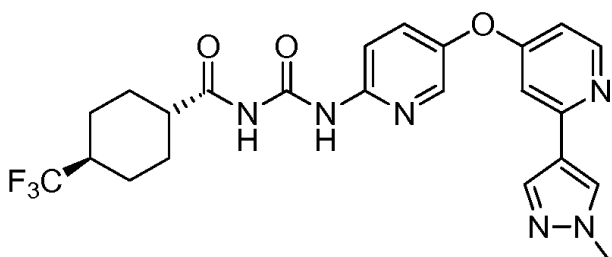
실시예 43: DCE (4.8 mL) 내 **실시예 B14** (0.190 g, 0.97 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (0.125 mL, 1.46 mmol)로 처리하고, 실온에서 5 분 동안 교반시키고, 80℃에서 1 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, DCE (5 mL) 내 **실시예 A6** (0.200 g, 0.711 mmol) 및 피리딘 (0.057 mL, 0.711 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 H₂O로 처리하고, 층을 분리하고, 유기 층을 포화 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN 내에 현탁시키고, 초음파처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고, 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하고 철저히 건조시키고 trans-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (85 mg, 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.94 (m, 4 H), 1.71-1.59 (m, 1 H), 1.52-1.40 (m, 2 H), 1.29-1.17 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 503.2 (M+H⁺).



[0602]

[0603]

실시예 44: 디옥산 (10 mL) 내 **실시예 B3** (0.970 g, 8.43 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.400 g, 3.15 mmol)로 처리하고, 100℃에서 1 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고, DCM 내에 용해시키고 (15 mL), DCM (8 mL) 내 **실시예 A10** (0.470 g, 1.653 mmol) 및 피리딘 (0.392 g, 4.96 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (THF/DCM)를 통해 정제하고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 재-정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(1-(트리듀테로메틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 백색 무정형 고체로서 얻었다 (98 mg, 14%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.87 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.79-3.73 (m, 2 H), 3.67 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 426.2 (M+H⁺).

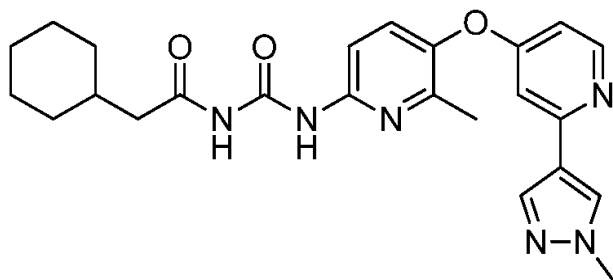


[0604]

[0605]

실시예 45: DCE (4.8 mL) 내 **실시예 B14** (0.190 g, 0.97 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (0.125 mL, 1.46

mmol)로 처리하고, 실온에서 5 분 동안 교반시키고, 80℃에서 1 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, DCE (5 mL) 내 **실시예 A2** (0.200 g, 0.748 mmol) 및 피리딘 (0.060 mL, 0.748 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 H₂O로 처리하고, 층을 분리하고, 유기 층을 포화 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN 내에 현탁시키고 간단히 초음파처리하였다. 여과를 통해 고체를 수집하고, 이후 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 trans-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메틸)시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (64 mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.04 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25-8.23 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.30 (m, 1 H), 1.93 (m, 4 H), 1.69-1.59 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.28-1.15 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 489.2 (M+H⁺).



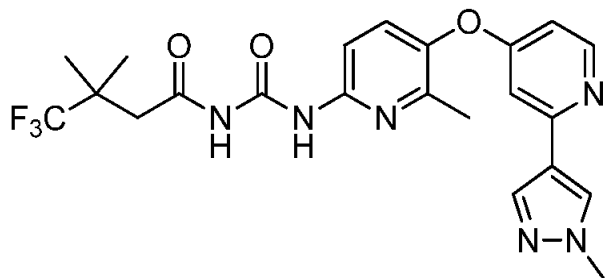
[0606]

[0607]

실시예 46: 시클로헥실아세틸 클로라이드 (1 mL, 6.52 mmol)를 EtOAc (5 mL) 및 포화 NaHCO₃ (5 mL) 내 NH₄OH (~15M, 5 mL, ~75 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 20 분 동안 교반시켰다. 층을 분리하고, 수층을 EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-시클로헥실아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (481 mg, 52%).

[0608]

DCE (5 mL) 내 2-시클로헥실아세트아미드 (0.151 g, 1.066 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (0.15 mL, 1.747 mmol)로 처리하고, 80℃에서 0.5 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고, DCM (5 mL) 내에 용해시키고, DCM (1 mL) 내 **실시예 A6** (0.200 g, 0.711 mmol) 및 피리딘 (0.100 mL, 1.244 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 H₂O로 처리하고, 층을 분리하고, 유기 층을 포화 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 2-시클로헥실-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (218 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.74 (m, 1 H), 1.69-1.56 (m, 5 H), 1.27-1.08 (m, 3 H), 1.00-0.89 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z*: 449.2 (M+H⁺).

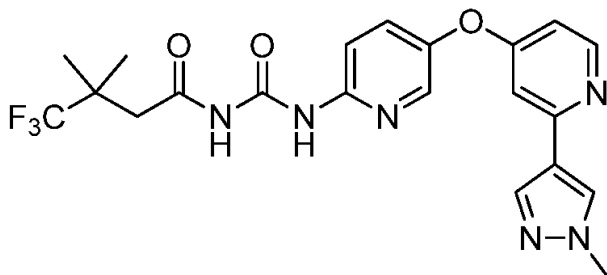


[0609]

[0610]

실시예 47: DCE (4 mL) 내 **실시예 B15** (0.07 g, 0.414 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.036 mL, 0.414 mmol)로 처리하고 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.090 g, 0.318 mmol) 및 피리딘 (0.154 mL, 1.910 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고,

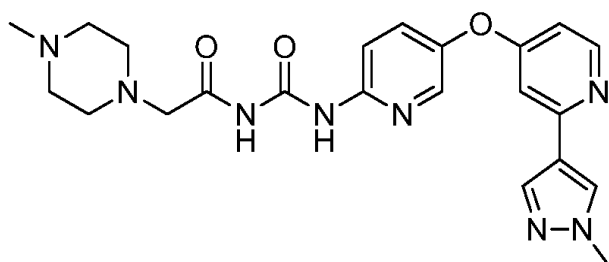
농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA을 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 조합시키고 감압 하에서 농축시켰다. 수층 잔사를 포화 NaHCO₃로 중화하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN 내에 용해시키고, H₂O로 처리하고, 동결 및 건조시켜 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드를 백색 고체로서 얻었다 (26 mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.01 (s, 1 H), 10.92 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.62 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.24 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 477.1 (M+H⁺).



[0611]

[0612]

실시예 48: DCE (4 mL) 내 **실시예 B15** (0.07 g, 0.414 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.036 mL, 0.414 mmol)로 처리하고 80°C에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A2** (0.085 g, 0.318 mmol) 및 피리딘 (0.154 mL, 1.910 mmol) 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA을 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 추가로 정제하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하고 수층 잔사 포화 NaHCO₃로 중화하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN 내에 용해시키고, H₂O로 처리하고, 동결 및 건조시켜 4,4,4-트리플루오로-3,3-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드를 백색 고체로서 얻었다 (13 mg, 9%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.02 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27-8.25 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.63 (s, 2 H), 1.24 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 463.1 (M+H⁺).

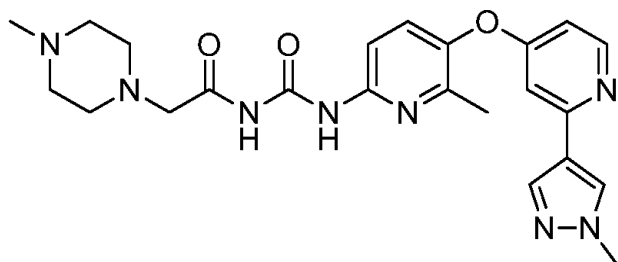


[0613]

[0614]

실시예 49: THF (3 mL) 내 **실시예 A2** (0.15 g, 0.561 mmol)의 용액을 TEA (0.114 g, 1.122 mmol) 및 2-클로로아세트 이소시아네이트 (0.107 g, 0.898 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, N-메틸피페라진 (0.112 g, 1.122 mmol)로 처리하고 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 몇 분 동안 교반시키고, 고체를 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (NH₄OH/MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 2:1 EtOAc/DCM 내에 현탁시키고 고체를 여과를 통해 제거하고 폐기하였다. 여액을 건조까지 농축시키고 3:2 EtOAc/Hex로 처리하였다. 상기 혼합물을 간단히 초음파처리하였다. 여과를 통해 고체를 수집하고, MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다.

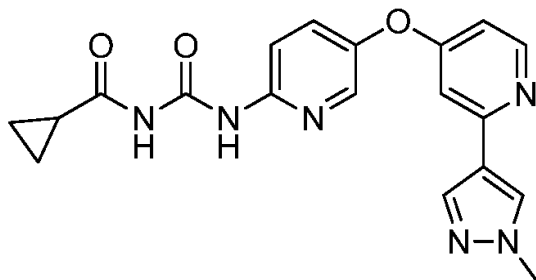
다 (76 mg, 30%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.88 (s, 1 H), 10.48 (br s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27-8.24 (m, 2 H), 8.07-8.00 (m, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.22 (s, 2 H), 2.51 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 451.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0615]

[0616]

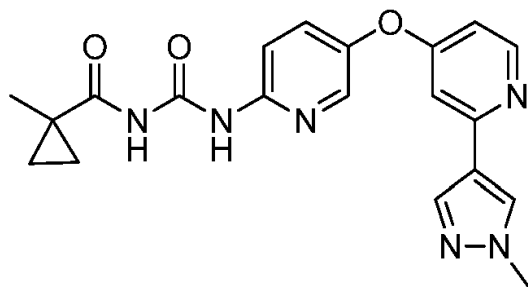
실시예 50: THF (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol)의 용액을 TEA (0.108 g, 1.066 mmol) 및 2-클로로아세틸이소시아네이트 (0.096 g, 0.800 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시키고, N-메틸 피페라진 (0.107 g, 1.066 mmol)로 처리하고 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피($\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{DCM}$)를 통해 정제하고, 이후 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)를 통해 추가로 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO_3 로 중화하고, 고체 NaCl 로 처리하고 THF (2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (26 mg, 10.5%). MS (ESI) m/z : 465.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0617]

[0618]

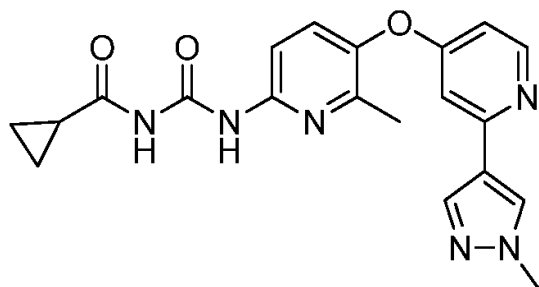
실시예 51: 디옥산 (10 mL) 내 시클로프로판카보닐 클로라이드 (0.200 g, 1.913 mmol)의 용액을 실버 시아네이트 (0.280 g, 1.871 mmol)로 처리하고 80°C에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, **실시예 A2** (0.250 g, 0.935 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, 여액을 건조까지 농축시키고 결과로서 얻어진 잔사를 MeCN 로 분쇄하고 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (323 mg, 91%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.19 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.88 (m, 1 H), 0.93 (t, J = 5.7 Hz, 4 H); MS(ESI) m/z : 379.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0619]

[0620]

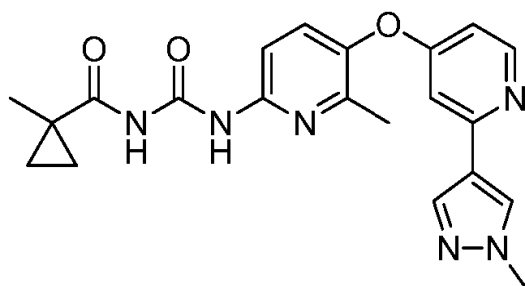
실시예 52: DCM (10 mL) 내 1-메틸시클로프로판카복시산 (0.300 g, 3.00 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.571 g, 4.49 mmol) 이후 촉매적 양의 DMF (0.022 g, 0.300 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 디옥산 (10 mL) 내에 용해시키고, 실버 시아네이트 (0.280 g, 1.871 mmol)로 처리하고 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, **실시예 A2** (0.250 g, 0.935 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, 여액을 건조까지 농축시키고 결과로서 얻어진 잔사를 MeCN로 분쇄하고 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (251 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.24 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.24 (m, 2 H), 8.07 (br m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.20 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 393.1 (M+H) $^+$.



[0621]

[0622]

실시예 53: 디옥산 (10 mL) 내 시클로프로판카보닐 클로라이드 (0.200 g, 1.913 mmol)의 용액을 실버 시아네이트 (0.300 g, 2.002 mmol)로 처리하고 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, **실시예 A6** (0.120 g, 0.427 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, THF로 행구고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (53 mg, 30%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.17 (s, 1 H), 11.05 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.91 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 0.92 (m, 4 H); MS(ESI) m/z : 393.1 (M+H) $^+$.

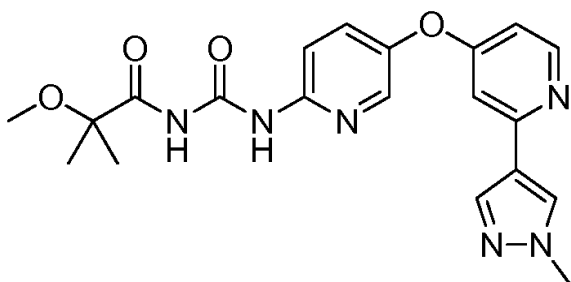


[0623]

[0624]

실시예 54: DCM (10 mL) 내 1-메틸시클로프로판 카복시산 (0.200 g, 1.998 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.200 g, 1.576 mmol) 이후 촉매적 양의 DMF (3.90 mg, 0.053 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 디옥산 (10 mL) 내에 용해시키고, 실버 시아네이트 (0.160 g, 1.066

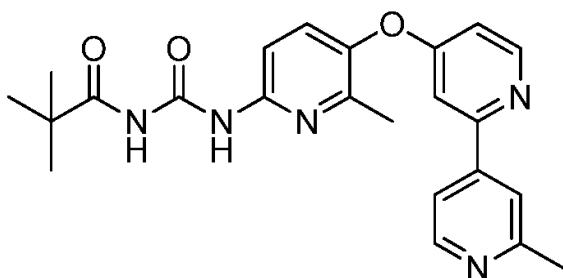
mmol)로 처리하고 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, **실시예 A6** (0.150 g, 0.533 mmol)로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, THF로 행구고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (80 mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.19 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.19 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 407.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0625]

[0626]

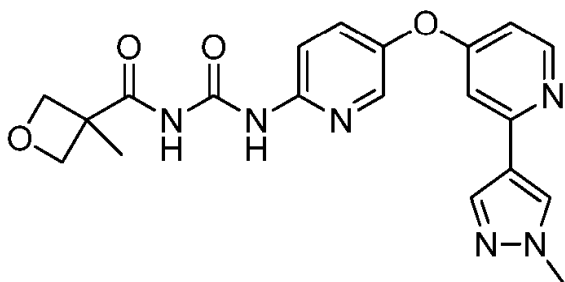
실시예 55: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B16** (0.200 g, 0.994 mmol) 및 **실시예 A2** (0.166 g, 0.621 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.065 mL, 0.621 mmol)로 처리하고 80℃에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (114 mg, 45%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.81 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27-8.24 (m, 2 H), 8.02 (br s, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 411.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0627]

[0628]

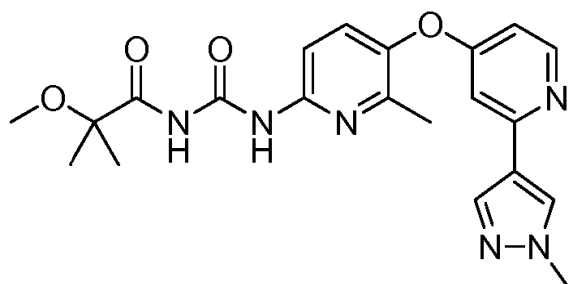
실시예 56: DCE (1.4 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.034 g, 0.332 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.032 mL, 0.360 mmol)로 한방울씩 처리하고, 0.5 h 동안 실온에서 교반시키고, 이후 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (1.4 mL) 내 **실시예 A11** (0.081 g, 0.277 mmol) 및 피리딘 (0.112 mL, 1.385 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 MeCN 및 H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (39 mg, 34%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.16 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.94-7.88 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.68-7.65 (m, 2 H), 6.88 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 420.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0629]

[0630]

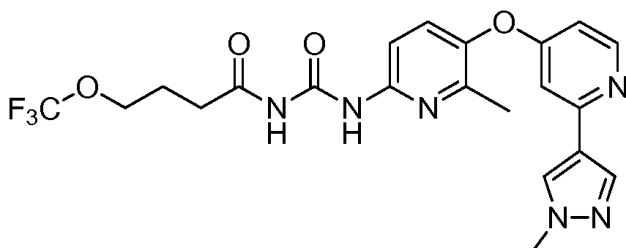
실시예 57: DCM (10 mL) 내 3-메틸옥세탄-3-카복시산 (0.400 g, 3.44 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.400 g, 3.15 mmol) 이후 촉매적 양의 DMF (6.84 mg, 0.094 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 실버 시아네이트 (0.500 g, 3.34 mmol)를 부가하고, 상기 혼합물을 10 분 동안 초음파처리하고, **실시예 A2** (0.250 g, 0.935 mmol)로 처리하고 다시 10 분 동안 초음파처리하였다. MeCN (10 mL)를 부가하고, 상기 혼합물을 60 °C까지 1 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM, 이후 THF로 행구고, 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 3-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미드를 백색 무정형 고체로서 얻었다 (82 mg, 19%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97 (s, 1 H), 10.91 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 4.31 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 409.1 ($M+H^+$).



[0631]

[0632]

실시예 58: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B16** (0.200 g, 0.994 mmol) 및 **실시예 A6** (0.112 g, 0.398 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.041 mL, 0.398 mmol)로 처리하고, 80°C에서 4 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 밤새 냉각시키고 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 1:1 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 회색 고체로서 얻었다 (84 mg, 50%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.78 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 424.9 ($M+H^+$).

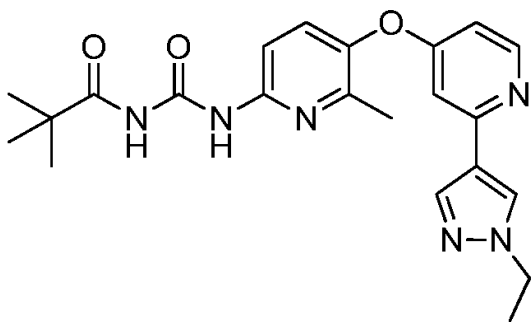


[0633]

[0634] **실시예 59:** MeCN (20 mL) 내 4-(트리플루오로메톡시)부탄산 (1.0 g, 5.81 mmol) 및 HOBT (1.157 g, 7.55 mmol)의 혼합물을 EDC (1.448 g, 7.55 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 암모늄 하이드록사이드 (~15M, 0.7 mL, ~10.5 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 20 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 Et₂O, 물 및 식염수로 처리하고, 층을 분리하고 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 4-(트리플루오로메톡시)부탄아미드를 백색 고체로서 얻었다 (1.024 g, 103%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.30 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.13 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.82 (m, 2 H).

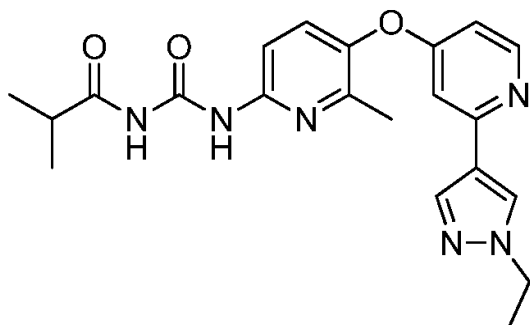
[0635] THF (5 mL) 내 4-(트리플루오로메톡시)부탄아미드 (175 mg, 1.023 mmol) -78°C의 혼합물을 LiHMDS (THF 내 1.0M, 1.33 mL, 1.33 mmol)로 한방울씩 처리하고, 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 THF (1 mL) 내 이소프로페닐 클로로포르메이트 (0.129 mL, 1.176 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하였다. 상기 혼합물을 실온까지 데워지도록 방치하고, 포화 NaHCO₃로 처리하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 프로프-1-엔-2-일 (4-(트리플루오로메톡시)부타노일)카바메이트를 얻었다 (100% 추정 수율).

[0636] 디옥산 (5 mL) 내 프로프-1-엔-2-일 (4-(트리플루오로메톡시)부타노일)카바메이트 (261 mg, 1.023 mmol) 및 **실시예 A6** (180 mg, 0.639 mmol)의 혼합물을 1-메틸피롤리딘 (54 mg, 0.639 mmol)로 처리하고 80°C에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 물, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA을 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 순수한 분획을 농축하여 유기층을 제거하고 결과로서 얻어진 수성 혼합물을 포화 NaHCO₃로 중화하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 MeCN 내에 용해시키고, 물로 처리하고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-(트리플루오로메톡시)부탄아미드를 백색 고체로서 얻었다 (38 mg, 12%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.92 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.53 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.95 (t, J = 6.8 Hz, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 479.2 (M+H⁺).



[0637]

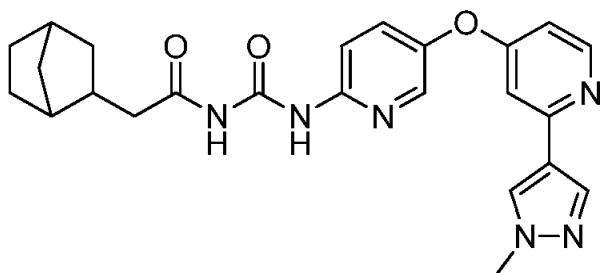
[0638] **실시예 60:** DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.053 g, 0.528 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.046 mL, 0.528 mmol)로 처리하고, 80°C에서 0.5 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 THF (3 mL) 내 **실시예 A12** (0.12 g, 0.406 mmol) 및 피리딘 (0.164 mL, 2.032 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 잔사를 1:1 MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((5-((2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (124 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.15 (s, 1 H), 10.39 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 423.2 (M+H⁺).



[0639]

[0640]

실시예 61: DCE (3 mL) 내 실시예 B7 (0.046 g, 0.528 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.046 mL, 0.528 mmol)로 처리하고, 80℃에서 0.5 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 THF (3 mL) 내 실시예 A12 (0.12 g, 0.406 mmol) 및 피리딘 (0.164 mL, 2.032 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 잔사를 1:1 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((5-((2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (89 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.66-2.65 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z : 409.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0641]

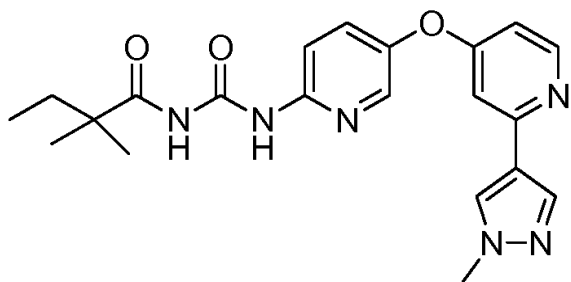
[0642]

실시예 62: DCM (30 mL) 내 2-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트산 (0.50 g, 3.24 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.426 mL, 4.86 mmol), 이후 촉매적 양의 DMF (1 방울)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. THF (5 mL) 내 NH_4OH (~15M, 2 mL, ~30 mmol)의 용액을 한방울씩 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 잔사를 EtOAc 내에 용해시키고, 식염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시키고 2-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미드를 얻었다 (480 mg, 97%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.19 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 2.14 (s, 1 H), 1.91 (m, 3 H), 1.75 (m, 1 H), 1.35 (m, 4 H), 1.11 (m, 4 H); MS(ESI) m/z : 154.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0643]

DCE (3 mL) 내 2-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미드 (0.069 g, 0.449 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.039 mL, 0.449 mmol)로 처리하고 80℃에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 실시예 A2 (0.10 g, 0.374 mmol) 및 피리딘 (0.151 mL, 1.871 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc, MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 2-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)아세트아미드를 백색 고체로서 얻었다 (138 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.10 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.25 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.36 (dd, J = 14.7, 7.8 Hz, 1 H), 2.23 (dd, J = 14.7, 7.8 Hz, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 1.94 (m, 1

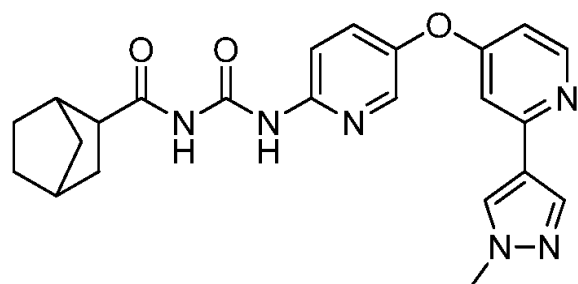
H), 1.85 (m, 1 H), 1.45-1.38 (m, 3 H), 1.31 (m, 1 H), 1.11-1.07 (m, 4 H); MS(ESI) m/z : 447.3 ($M+H^+$).



[0644]

[0645]

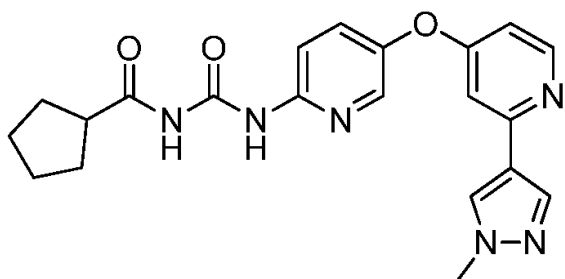
실시예 63: DCE (3 mL) 내 실시예 B17 (0.052 g, 0.449 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.039 mL, 0.449 mmol)로 처리하고 80°C에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 THF (3 mL) 내 실시예 A2 (0.10 g, 0.374 mmol) 및 피리딘 (0.151 mL, 1.871 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc, MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 백색 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 2,2-디메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드를 얻었다 (104 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.25 (s, 1 H), 10.4 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.64 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.17 (s, 6 H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 409.2 ($M+H^+$).



[0646]

[0647]

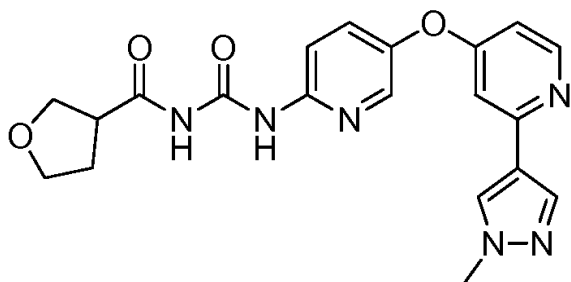
실시예 64: DCM (10 mL) 내 endo-노르보난-2-카복시산 (0.200 g, 1.427 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.200 g, 1.576 mmol), 이후 촉매적 DMF (5.47 mg, 0.075 mmol)로 처리하고 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM (10 mL) 및 실버 시아네이트 (0.250 g, 1.668 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 실시예 A2 (0.200 g, 0.748 mmol)를 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 MeOH로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 진공에서 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (185 mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.15 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.91-2.86 (m, 1 H), 2.63 (s, 1 H), 2.21 (s, 1 H), 1.45-1.38 (m, 8 H); MS(ESI) m/z : 433.2 ($M+H^+$).



[0648]

[0649]

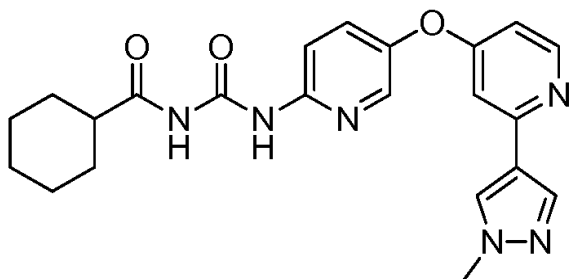
실시예 65: DCM (10 mL) 내 시클로펜탄카보닐 클로라이드 (0.400 g, 3.02 mmol)의 용액을 실버 시아네이트 (0.500 g, 3.34 mmol)로 처리하고, 실온에서 4 h 동안 교반시키고, 실시예 A2 (0.300 g, 1.122 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (310 mg, 67%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (br s, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 1.83 (m, 2 H), 1.63-1.60 (m, 6 H); MS(ESI) m/z : 407.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0650]

[0651]

실시예 66: DCM (10 mL) 내 테트라하이드로푸란-3-카복시산 (0.400 g, 3.44 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.450 g, 3.55 mmol), 이후 촉매적 DMF (8.20 mg, 0.112 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM 내에 용해시키고 (10 mL), 실버 시아네이트 (0.550 g, 3.67 mmol)로 처리하고, 2 h 동안 교반 시키고, 실시예 A2 (0.300 g, 1.122 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (115 mg, 25%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 2 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.24 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.77-3.75 (m, 2 H), 3.67 (q, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.21-3.19 (m, 1 H), 2.08-2.06 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 409.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

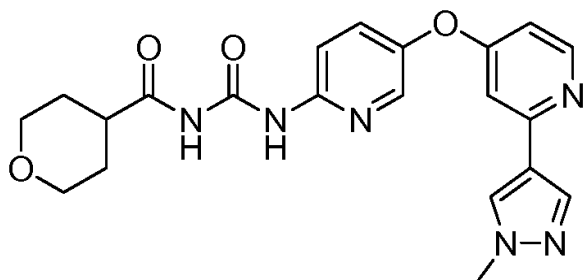


[0652]

[0653]

실시예 67: DCM (10 mL) 내 시클로헥산 카보닐클로라이드 (0.400 g, 2.73 mmol)의 용액을 실버 시아네이트 (0.500 g, 3.34 mmol)로 처리하고, 실온에서 4 h 동안 교반시키고, 실시예 A2 (0.300 g, 1.122 mmol)로 처리하

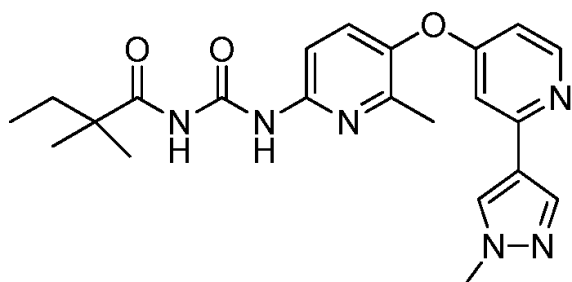
고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로헥산카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (308 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (s, 1 H), 10.79 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (br s, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.41 (s, 1 H), 1.76-1.70 (m, 5 H), 1.31-1.25 (m, 5 H); MS(ESI) m/z : 421.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0654]

[0655]

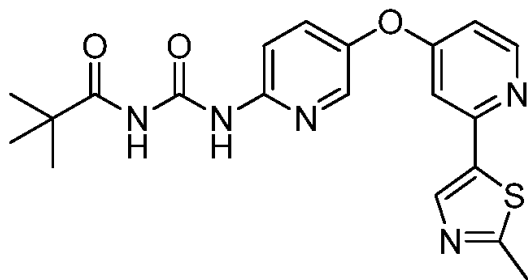
실시예 68: DCM (10 mL) 내 테트라하이드로-2H-피란-4-카복시산 (0.400 g, 3.07 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.450 g, 3.55 mmol), 이후 촉매적 DMF (8.20 mg, 0.112 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (10 mL), 실버 시아네이트 (0.550 g, 3.67 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 실시예 A2 (0.300 g, 1.122 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (170 mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.24 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.31 (m, 2 H), 2.68 (t, J = 11.3 Hz, 1 H), 1.71 (d, J = 13.0 Hz, 2 H), 1.64-1.60 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 423.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0656]

[0657]

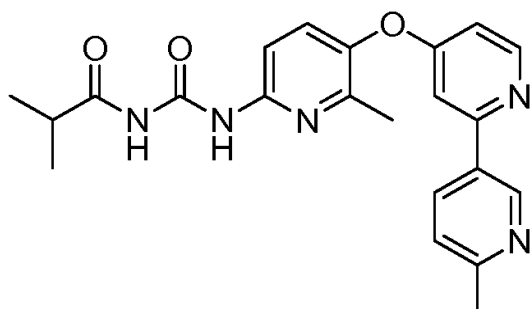
실시예 69: DCE (3 mL) 내 실시예 B17 (0.049 g, 0.427 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.037 mL, 0.427 mmol)로 처리하고 80°C에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 실시예 A6 (0.10 g, 0.355 mmol) 및 피리딘 (0.143 mL, 1.777 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 진공 하에서 건조시켜 2,2-디메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)부탄아미드를 복숭아색 고체로서 얻었다 (130 mg, 86%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.19 (s, 1 H), 10.37 (br s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.63 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.17 (s, 6 H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 423.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0658]

[0659]

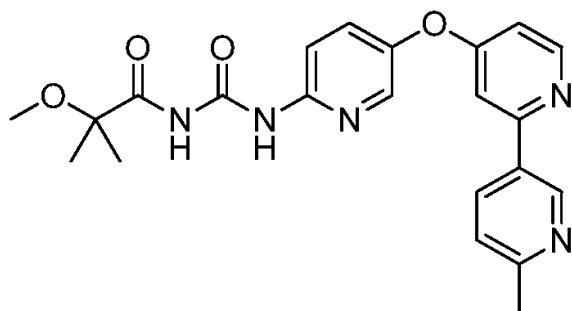
실시예 70: DCE (4 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.038 g, 0.375 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.033 mL, 0.375 mmol)로 처리하고, 5 min 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 0.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 실시예 A13 (0.082 g, 0.288 mmol) 및 피리딘 (0.140 mL, 1.730 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (75 mg, 63%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.22 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 412.2 (M+H⁺).



[0660]

[0661]

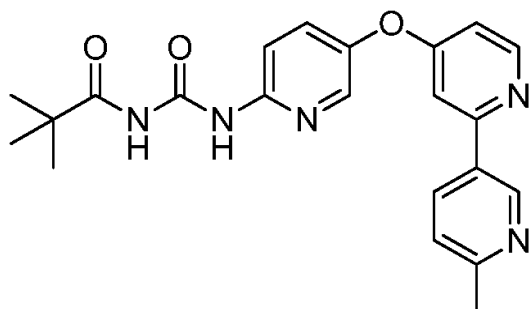
실시예 71: DCE (1.7 mL) 내 실시예 B7 (0.036 g, 0.410 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.039 mL, 0.445 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고 이후 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF 내 (1.7 mL) 실시예 A14 (0.1 g, 0.342 mmol) 및 피리딘 (0.138 mL, 1.710 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 오일을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하였다. 고체를 다시 MeCN로 분쇄하고 여과를 통해 수집하여 N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (30 mg, 22%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 406.2 (M+H⁺).



[0662]

[0663]

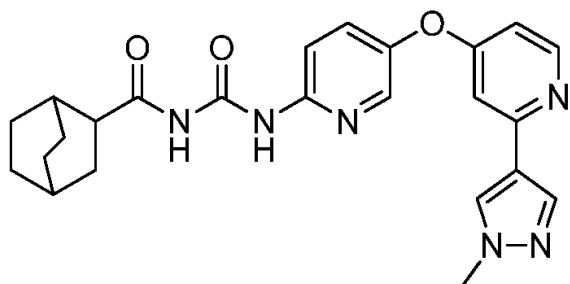
실시예 72: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B16** (0.200 g, 0.994 mmol) 및 **실시예 A15** (0.111 g, 0.398 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.041 mL, 0.398 mmol)로 처리하고 80℃에서 4 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 밤새 냉각시키고 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 오일을 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 회색 고체로서 얻었다 (75 mg, 45%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.80 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30-8.26 (m, 2 H), 8.03 (m, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 422.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0664]

[0665]

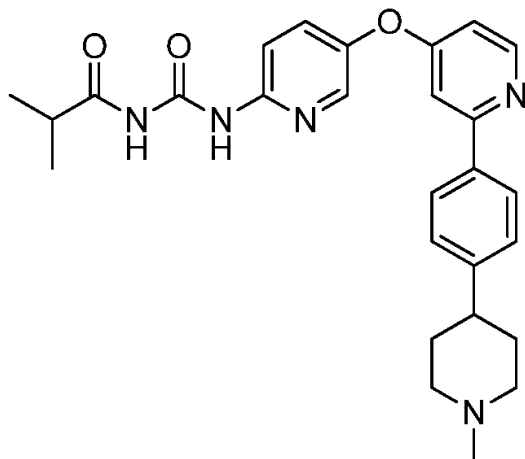
실시예 73: DCE (1.8 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.044 g, 0.431 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.041 mL, 0.467 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (1.8 mL) 내 **실시예 A15** (0.1 g, 0.359 mmol) 및 피리딘 (0.145 mL, 1.797 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 고체를 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 회색 고체로서 얻었다 (33 mg, 23%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.22 (s, 1 H), 10.44 (m, 1 H), 9.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.29-8.26 (m, 2 H), 8.09 (m, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 406.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0666]

[0667]

실시예 74: DCM (6 mL) 내 비시클로[2.2.2]옥탄-2-카복시산 (0.100 g, 0.648 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.100 g, 0.788 mmol) 이후 촉매적 DMF (4.74 mg, 0.065 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM (6 mL) 내 실버 시아네이트 (0.120 g, 0.801 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, **실시예 A2** (0.150 g, 0.561 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)비시클로[2.2.2]옥탄-2-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (118 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.15 (s, 1 H), 10.81 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25-8.24 (m, 2 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.72 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.72 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 1.92 (dd, J = 12.9, 6.2 Hz, 1 H), 1.81 (s, 1 H), 1.51-1.43 (m, 10 H); MS(ESI) m/z : 447.5 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0668]

[0669]

실시예 75: 디옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL) 내 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.105 g, 0.091 mmol), K_2CO_3 (0.377 g, 2.73 mmol), **실시예 A1** (0.229 g, 0.909 mmol) 및 **실시예 C4** (0.356 g, 1.182 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고 90°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc 및 식염수로 처리하고 규조토를 통해 여과하였다. 여액의 층을 분리하고, 수층을 부가적 EtOAc로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘을 얻었다 (199 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.01-7.97 (m, 3 H), 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 2.87 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.98 (m, 2 H), 1.77-1.60 (m, 5 H); MS(ESI) m/z : 391.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

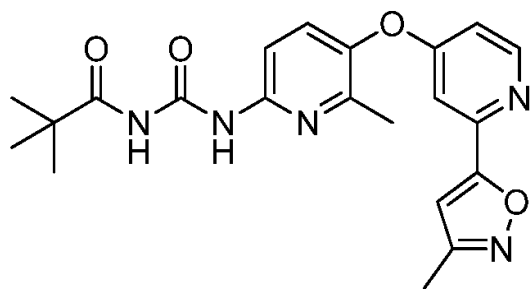
[0670]

EtOAc (10 mL) 및 EtOH (10 mL) 내 2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (0.199 g, 0.510 mmol)의 용액을 주석(II) 클로라이드 데하이드레이트 (0.575 g, 2.55 mmol)로 처리하고, 65°C에서 4 h 동안 가열하고, 이후 75°C 밤새 가열하였다. 부가적 주석(II) 클로라이드 데하이드레이트 (300 mg)를 부가하고, 상기 혼합물을 80°C에서 6 h 동안 가열하고, 또다른 부분의 주석(II) 클로라이드 데하이드레이트 (300 mg)로 처리하고 80°C에서 3 일 동안 가열하였다. 부가적 주석(II) 클로라이드 데하이드레이트 (300 mg)를

부가하고 상기 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고, EtOAc 및 포화 NaHCO₃로 처리하고, 규조토를 통해 여과하고 필터 케이크를 EtOAc/THF로 행겼다. 여액을 수층이 포화될 때까지 고체 NaOH (2 g) 및 NaCl로 처리하고, 3:1 EtOAc/THF (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (250 mg, >100%). MS(ESI) *m/z*: 361.2 (M+H⁺).

[0671]

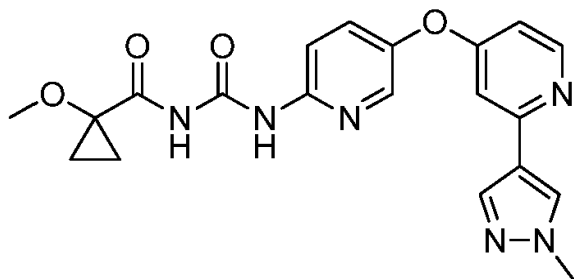
DCE (3 mL) 내 **실시예 B7** (0.045 g, 0.520 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.046 mL, 0.520 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 0.5 h 동안 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.125 g, 0.347 mmol) 및 DIEA (0.363 mL, 2.081 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 1:1 1 N NaOH/식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA을 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하였다. 남은 수성 층을 1N NaOH로 중화하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 1:1 MeCN/H₂O 내에 현탁시키고, 동결 및 건조시켜 N-((5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티라미드를 백색 고체로서 얻었다 (23 mg, 14%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.10 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 8.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.75 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 6.84 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.94 (m, 2 H), 1.75-1.59 (m, 5 H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 474.3 (M+H⁺).



[0672]

[0673]

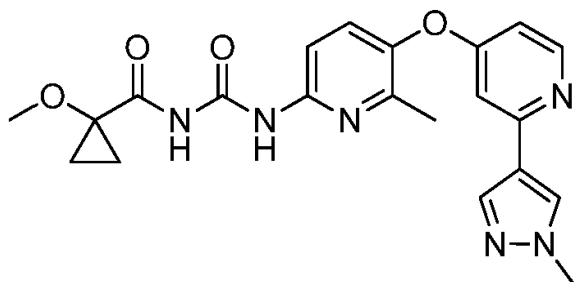
실시예 76: DCE (3.5 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.086 g, 0.850 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.074 mL, 0.850 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 85℃까지 1 h 동안 데웠다. 용액을 실온까지 냉각시키고, THF (3.5 mL) 내 **실시예 A7** (0.2 g, 0.708 mmol) 및 피리딘 (0.069 mL, 0.850 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 2.5 일 동안 교반시켰다. 포화. NaHCO₃를 부가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 백색 고체를 MeOH 내에 용해시키고, 침전물이 형성될 때까지 물로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고, MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (51 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 8.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.93-7.91 (m, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.97-6.95 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.20 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 410.2 (M+H⁺).



[0674]

[0675]

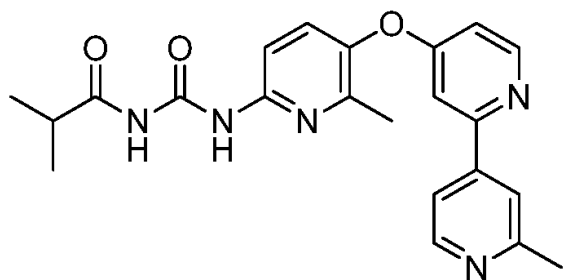
실시예 77: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A2** (0.113 g, 0.424 mmol) 및 **실시예 B18** (0.211 g, 1.059 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.138 mL, 1.27 mmol)로 처리하고, 80℃에서 3 h 동안 가열하고, 실온까지 밤새 냉각시키고 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 1:1 MeCN/H₂O 내에 현탁시키고, 동결 및 건조시켜 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (131 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.86 (s, 1 H), 10.44 (br s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.24 (m, 2 H), 8.01 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 1.23 (s, 4 H); MS(ESI) *m/z*: 409.2 (M+H⁺).



[0676]

[0677]

실시예 78: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A6** (0.119 g, 0.424 mmol) 및 **실시예 B18** (0.211 g, 1.059 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.138 mL, 1.271 mmol)로 처리하고, 80℃에서 3 h 동안 가열하고, 실온까지 밤새 냉각시키고 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 1:1 MeCN/H₂O 내에 현탁시키고, 동결 및 건조시켜 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (156 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.86 (br s, 1 H), 10.37 (br s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.89 (br s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.24 (s, 4 H); MS(ESI) *m/z*: 423.2 (M+H⁺).

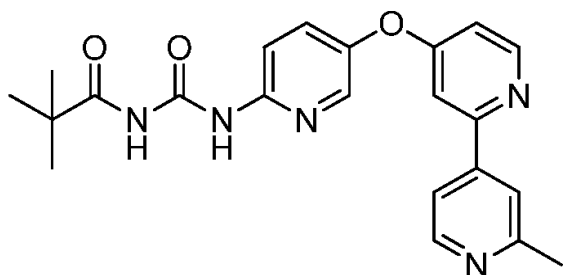


[0678]

[0679]

실시예 79: DCE (1.7 mL) 내 **실시예 B7** (0.036 g, 0.410 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.036 mL, 0.410 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 20 분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합

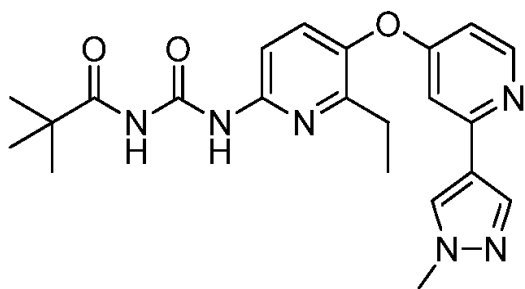
물을 실온까지 냉각시키고, THF (1.7 mL) 내 **실시예 A11** (0.1 g, 0.342 mmol) 및 피리딘 (0.138 mL, 1.710 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고, 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 오일을 Et_2O 로 처리하고, 밤새 방치하고, Et_2O 를 상기 고체로부터 따라내고 및 고체를 MeCN/ H_2O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티라미드를 회색 고체로서 얻었다 (43 mg, 30%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.79 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.65-7.64 (m, 2 H), 6.87 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 2.65-2.64 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z : 406.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0680]

[0681]

실시예 80: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.052 g, 0.517 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.045 mL, 0.517 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 80°C에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (2 mL) 내 **실시예 A16** (0.12 g, 0.431 mmol) 및 피리딘 (0.174 mL, 2.156 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 1.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (5x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (88 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.23 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.81-7.76 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 406.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

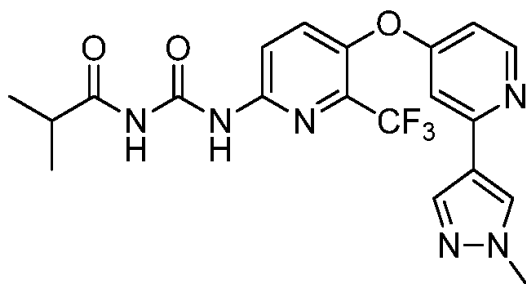


[0682]

[0683]

실시예 81: DCE (1.5 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (45 mg, 0.447 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (42 μL , 0.484 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 80°C까지 1 h 동안 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (1.5 mL) 내 **실시예 A17** (110 mg, 0.372 mmol) 및 피리딘 (147 mg, 1.862 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO_3 (1x), 이후 식염수 (1x)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 N-((6-에틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (76 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.17 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.93-7.92 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H),

7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.21 (s, 9 H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 423.2 ($M+H^+$).



[0684]

[0685]

실시예 82: 디옥산 (8 mL) 내 2-아미노-5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘 (0.5 g, 2.075 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM 부가물 (0.085 g, 0.104 mmol), 비스(피나콜라토)디보론 (0.685 g, 2.70 mmol) 및 KOAc (0.611 g, 6.22 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 105°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 잘 행구고 여액을 건조까지 농축시켜 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 얻었다 (100% 추정 수율). MS(ESI) m/z : 289.1 ($M+H^+$).

[0686]

THF (10 mL) 및 물 (10 mL) 내 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (0.598 g, 2.076 mmol)의 용액을 소듐 퍼보레이트 1수화물 (0.332 g, 3.32 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액을 식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올을 얻었다 (92 mg, 25%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.47 (s, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 5.70 (s, 2 H); MS(ESI) m/z : 179.1 ($M+H^+$).

[0687]

DMA (5 mL) 내 6-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올 (0.092 g, 0.517 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 포타슘 *t*-부톡사이드 (0.087 g, 0.775 mmol)로 처리하고, 1 분 동안 교반시키고, 2,4-디클로로피리딘 (0.092 g, 0.620 mmol)로 처리하고, Ar로 플러싱하고 95°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO₃로 세척하고 (2x), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 얻었다 (62 mg, 41%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.27-8.24 (m, 1 H), 7.52-7.49 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.94-6.91 (m, 1 H), 6.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 2 H); MS(ESI) m/z : 290.1 ($M+H^+$).

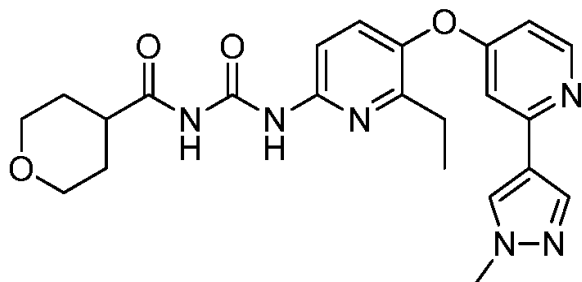
[0688]

디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 트리페닐포스핀 (0.033 g, 0.125 mmol), K₂CO₃ (0.118 g, 0.856 mmol), Pd(OAc)₂ (0.007 g, 0.031 mmol), 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-피라졸 (0.089 g, 0.428 mmol) 및 5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (0.062 g, 0.214 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 85°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 얻었다 (55 mg, 77%). MS(ESI) m/z : 336.1 ($M+H^+$).

[0689]

DCE (3 mL) 내 **실시예 B7** (0.021 g, 0.246 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.022 mL, 0.246 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80°C에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (3 mL) 내 5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민 (0.055 g, 0.164 mmol) 및 DIEA (0.172 mL, 0.984 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. DCM (3 mL) 내 실버 시아네이트 (0.246 g, 1.640 mmol)의 용액을 이소부틸 클로라이드 (0.035 g, 0.328 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이후 DCE 혼합물에 부가하고 실온에서 2시간 동안 교반시

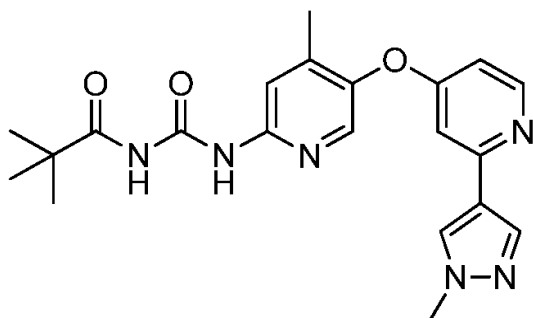
켰다. DCE (4 mL) 내 **실시예 B7** (140 mg)의 제 2 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.15 mL)로 처리하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 최초 반응 혼합물에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고 고체를 구조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액을 포화 NaHCO₃로 세척하고 (2x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 밝은 갈색 고체로서 얻었다 (33 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.28 (s, 1 H), 10.97 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.98-7.97 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.72-2.63 (m, 1 H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 449.2 (M+H⁺).



[0690]

[0691]

실시예 83: DCE (1.5 mL) 내 **실시예 B5** (58 mg, 0.447 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (42 μL, 0.484 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 **실시예 A17** (110 mg, 0.372 mmol) 및 피리딘 (147 mg, 1.862 mmol)의 혼합물로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc, 및 포화 NaHCO₃로 처리하고, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 역상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 재정제하였다. 순수한 분획을 감압 하에서 농축시키고 수층 물질을 포화 NaHCO₃로 중화하였다. 상기 물질을 EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 N-((6-에틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (22 mg, 13%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.02 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.32 (s, 2 H), 2.70-2.64 (m, 1 H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.73 (d, J = 13.0 Hz, 2 H), 1.64-1.62 (m, 2 H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 451.2 (M+H⁺).

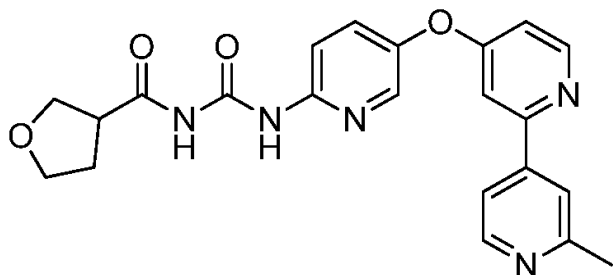


[0692]

[0693]

실시예 84: DCE (3 mL) 내 트리메틸아세트아미드 (0.054 g, 0.533 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.062 mL, 0.711 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (3 mL) 내 **실시예 A19** (0.1 g, 0.355 mmol) 및 TEA (0.149 mL, 1.066 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨

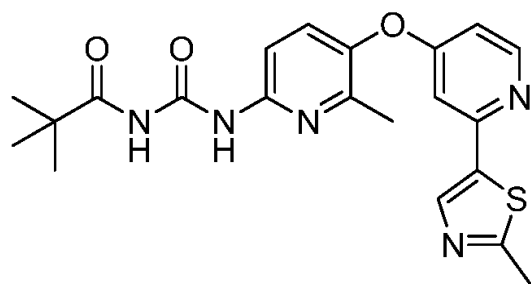
유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (93 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.18 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.60 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 409.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0694]

[0695]

실시예 85: DCM (10 mL) 내 테트라하이드로푸란-3-카복시산 (0.250 g, 2.156 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.185 mL, 2.156 mmol), 이후 DMF (0.0056 mL, 0.072 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (10 mL), 실버 시아네이트 (0.480 g, 3.20 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, THF (5 mL) 내 **실시예 A16** (0.2 g, 0.719 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 고체 NaHCO_3 , 이후 EtOAc로 처리하고; 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 분취용 TLC (TEA/MeOH/DCM)를 통해 재정제하고; 결과로서 얻어진 고체를 뜨거운 EtOAc/Hex로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (51 mg, 17%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.0 (br s, 2 H), 8.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.53 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80 (s, 2 H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.99 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 3.77 (m, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H); MS(ESI) m/z : 420.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

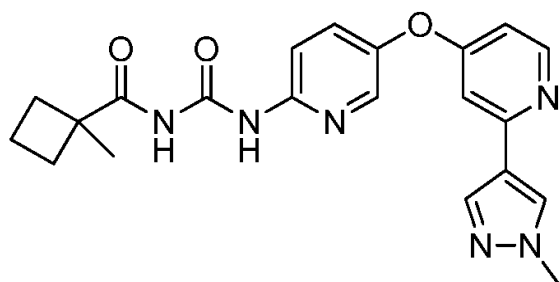


[0696]

[0697]

실시예 86: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.031 g, 0.302 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.026 mL, 0.302 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 0.5 h 동안 가열하였다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A20** (0.060 g, 0.201 mmol) 및 피리딘 (0.130 mL, 1.609 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (55 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.16 (br s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H), 8.39 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.91-7.90 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.21

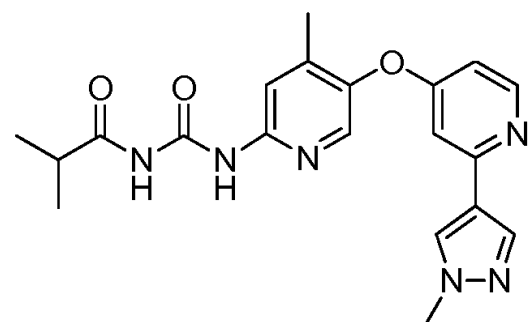
(s, 9 H); MS(ESI) m/z : 426.2 ($M+H^+$).



[0698]

[0699]

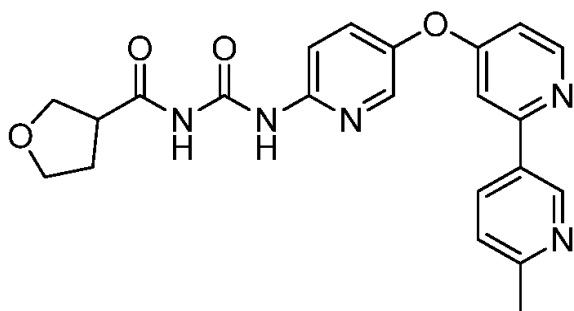
실시예 87: DCM 내 **실시예 B19** (0.800 g, 7.01 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.800 g, 6.30 mmol) 및 촉매적 DMF (8.20 mg, 0.112 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM 내에 재용해시키고, 실버 시아네이트 (0.800 g, 5.34 mmol)로 처리하고, 2 h 동안 교반시키고, **실시예 A2** (0.300 g, 1.122 mmol)로 처리하고 실온에서 7 h 동안 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하여 1-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (132 mg, 28%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1 H), 10.57 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.27-8.25 (m, 2 H), 8.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.73 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 1.90 (m, 4 H), 1.43 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 407.1 ($M+H^+$).



[0700]

[0701]

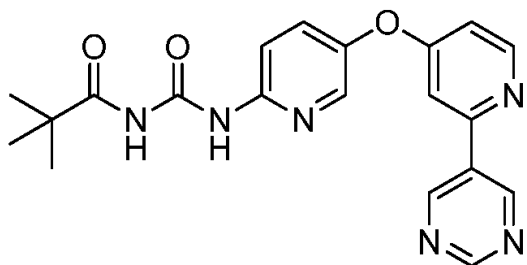
실시예 88: DCE (3 mL) 내 **실시예 B7** (0.062 g, 0.711 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.090 g, 0.711 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75°C에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (3 mL) 내 **실시예 A19** (0.1 g, 0.355 mmol) 및 TEA (0.108 g, 1.066 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN/H₂O 내에 용해시키고, 동결 및 건조시켜 N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (58 mg, 41%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.06 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.67-2.66 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z : 395.2 ($M+H^+$).



[0702]

[0703]

실시예 89: DCM (10 mL) 내 테트라하이드로푸란-3-카복시산 (0.250 g, 2.156 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.185 mL, 2.156 mmol), 이후 DMF (5.6 μ L, 0.072 mmol)로 한방울씩 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용액을 건조까지 농축시키고, 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (10 mL), 실버 시아네이트 (0.480 g, 3.20 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. THF (5 mL) 내 **실시예 A15** (0.2 g, 0.719 mmol)의 용액을 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 고체 NaHCO_3 를 부가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 분취용 TLC (MeOH/DCM)를 통해, 이후 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (MeCN/ H_2O , 0.1% TFA를 갖는)를 통해 추가로 정제하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하고, 수층 잔사를 포화 NaHCO_3 로 중화하고 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 고체를 뜨거운 MeOH 내에 용해시키고, 실온까지 냉각시키고 몇 시간 동안 방치하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (8 mg, 2.7%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.99 (br s, 2 H), 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30–8.27 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.79–3.73 (m, 2 H), 3.67 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 420.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0704]

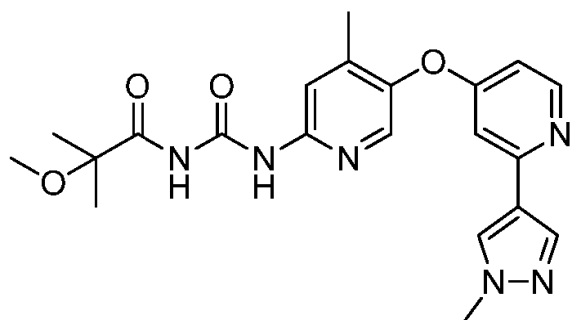
[0705]

실시예 90: 디옥산 (8 mL) 내 **실시예 A9** (0.25 g, 1.128 mmol) 및 피리미딘-5-보론산 (0.196 g, 1.579 mmol)의 용액을 물 (2 mL) 내 K_2CO_3 (0.156 g, 1.128 mmol)의 용액, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.130 g, 0.113 mmol)으로 처리하고 95°C에서 20 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 5-((2-(피리미딘-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 백색 고체로서 얻었다 (65 mg, 22%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.39 (s, 2 H), 9.24 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.04 (s, 2 H); MS(ESI) m/z : 266.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0706]

DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.048 g, 0.475 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.042 mL, 0.475 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75°C에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 5-((2-(피리미딘-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.063 g, 0.237 mmol) 및 TEA (0.099 mL, 0.712 mmol) 용액으로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로

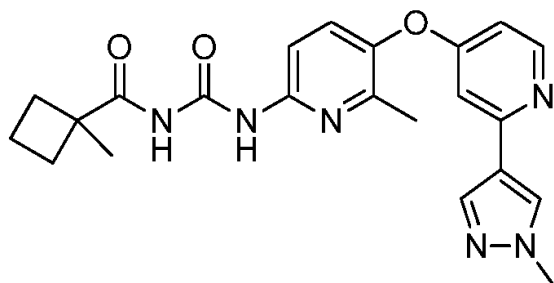
처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(피리미딘-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (65 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.23 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 9.41 (s, 2 H), 9.24 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 393.2 (M+H⁺).



[0707]

[0708]

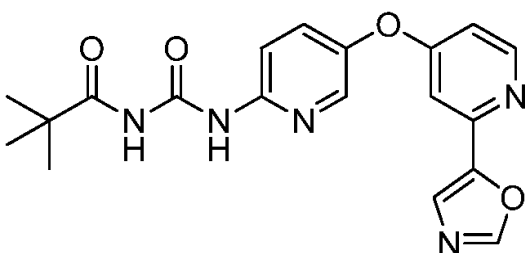
실시예 91: THF (3 mL) 내 **실시예 B16** (0.107 g, 0.533 mmol), **실시예 A19** (0.1 g, 0.355 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (9.08 mg, 0.107 mmol)의 혼합물을 55°C에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (106 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.76 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.97 (br s, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 425.2 (M+H⁺).



[0709]

[0710]

실시예 92: DCM 내 **실시예 B19** (0.300 g, 2.63 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.500 g, 3.94 mmol) 이후 DMF (9.9 mg, 0.14 mmol)로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, DCM 내에 재용해시키고, 실버 시아네이트 (0.600 g, 4.00 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, **실시예 A6** (0.380 g, 1.351 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 얻었다 (19 mg, 3.2%). MS(ESI) *m/z*: 421.2 (M+H⁺).

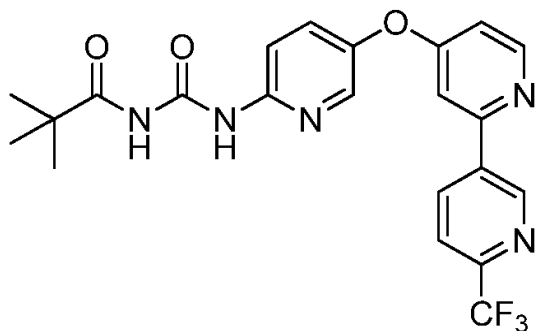


[0711]

[0712] **실시예 93:** 디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.034 g, 0.030 mmol), K_2CO_3 (0.330 g, 2.384 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸 (0.140 g, 0.715 mmol), 및 **실시예 A1** (0.15 g, 0.596 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 90°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 및 EtOAc로 처리하고 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액의 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)옥사졸을 얻었다 (92 mg, 54%). MS(ESI) m/z : 285.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0713] MeOH (10 mL) 내 5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)옥사졸 (0.092 g, 0.324 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.034 g, 0.032 mmol)로 처리하고 5 h 동안 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고 여액을 건조까지 농축시켜 5-((2-(옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (73 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.47 (s, 1 H), 8.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.32 (dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 6.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.06 (s, 2 H); MS(ESI) m/z : 255.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0714] DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.044 g, 0.431 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.038 mL, 0.431 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80°C에서 0.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 5-((2-(옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.073 g, 0.287 mmol) 및 피리딘 (0.186 mL, 2.297 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((5-((2-(옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (44 mg, 40%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.24 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 8.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.31 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.81-7.77 (m, 2 H), 7.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 382.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0715]

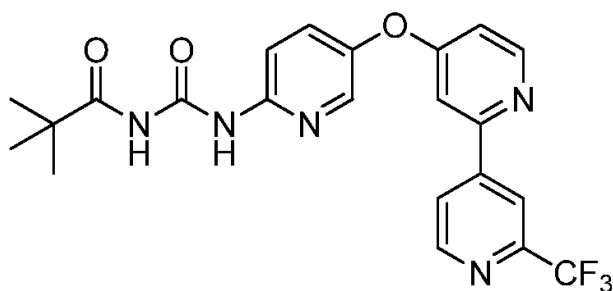
[0716] **실시예 94:** 디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.034 g, 0.030 mmol), K_2CO_3 (0.330 g, 2.384 mmol), 2-트리플루오로메틸피리딘-5-보론산 (0.137 g, 0.715 mmol), 및 **실시예 A1** (0.15 g, 0.596 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 90°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 및 EtOAc로 처리하고 고체를 규조토를 통한 여과에 의해 제거하였다. 여액의 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-6'-(트리플루오로메틸)-2,3'-바이피리딘을 얻었다 (177 mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.43 (s, 1 H), 8.77-8.69 (m, 2 H), 8.64 (m, 1 H), 8.42 (m, 1 H), 8.08-8.00 (m, 3 H), 7.30 (m, 1 H); MS(ESI) m/z : 363.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0717] MeOH (10 mL) 내 4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-6'-(트리플루오로메틸)-2,3'-바이피리딘 (0.177 g, 0.489 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.052 g, 0.049 mmol)로 처리하고 5 h 동안 수소화하였다 (1 atm). 고체

를 구조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 5-((6'-(트리플루오로메틸)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (63 mg, 39%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.39 (s, 1 H), 8.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.86 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.05 (s, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 333.1 (M+H⁺).

[0718]

DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.029 g, 0.284 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.025 mL, 0.284 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 0.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 5-((6'-(트리플루오로메틸)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.063 g, 0.190 mmol) 및 피리딘 (0.123 mL, 1.517 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((5-((6'-(트리플루오로메틸)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (57 mg, 65%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.24 (s, 1 H); 10.47 (s, 1 H); 9.41 (s, 1 H); 8.67-8.66 (m, 2 H), 8.31-8.30 (m, 1 H), 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H); 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H); 7.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H); 7.79 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1 H); 7.01 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H); 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 460.2 (M+H⁺).



[0719]

[0720]

실시예 95: 디옥산 (6 mL) 및 물 (1.5 mL) 내 **실시예 A1** (0.125g, 0.497 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.029 g, 0.025 mmol), K₂CO₃ (0.275 g, 1.987 mmol) 및 2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-보론산 (0.104 g, 0.546 mmol)의 현탁액을 Ar로 살포하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 및 EtOAc로 처리하고 고체를 구조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액의 층을 분리하고, 수층을 EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-2'-(트리플루오로메틸)-2,4'-바이피리딘을 얻었다 (139 mg, 77%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 8.78 (m, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.44-8.38 (m, 2 H), 8.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 1 H); MS(ESI) *m/z*: 363.1 (M+H⁺).

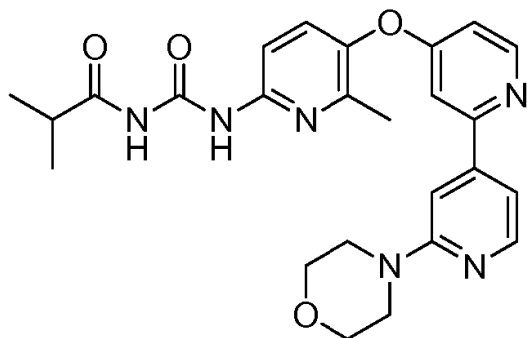
[0721]

MeOH (10 mL) 내 4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-2'-(트리플루오로메틸)-2,4'-바이피리딘 (0.139 g, 0.384 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.041 g, 0.038 mmol)로 처리하고 5 h 동안 수소화하였다 (1 atm). 고체를 구조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 5-((2'-(트리플루오로메틸)-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (42 mg, 33%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.35-8.33 (m, 1 H), 7.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.91 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.05 (s, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 333.1 (M+H⁺).

[0722]

DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.019 g, 0.190 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.017 mL, 0.190 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 0.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을

실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 5-((2'-(트리플루오로메틸)-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.042 g, 0.126 mmol) 및 피리딘 (0.082 mL, 1.011 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((5-((2'-(트리플루오로메틸)-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (34 mg, 59%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.24 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 460.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



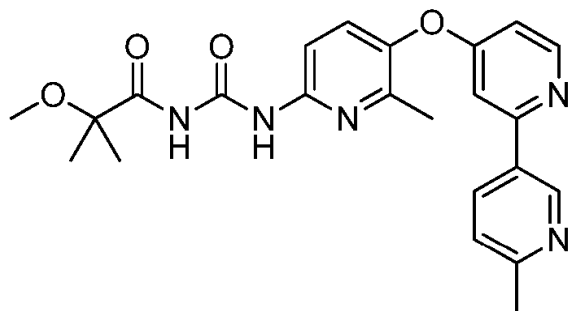
[0723]

[0724]

실시예 96: DCE (10 mL) 내 **실시예 B7** (0.281 g, 3.22 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (0.300 mL, 3.49 mmol)로 처리하고 100℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (5 mL) 내에 용해시키고, DCM (10 mL) 내 **실시예 A8** (0.506 g, 2.147 mmol) 및 피리딘 (0.200 mL, 2.478 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 2 일 동안 교반시켰다. DCE (5 mL) 내 부가적 **실시예 B7** (0.281g)을 옥살릴 클로라이드 (0.280 mL)로 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반시키고, 80℃에서 1 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 상기 용액에 부가하고 실온에서 2 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 DCM로 추출하였다 (3x). 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN 내에 현탁시키고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 N-((5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 밝은 갈색 고체로서 얻었다 (136 mg, 18%). MS(ESI) m/z : 349.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0725]

디옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL) 내 N-((5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드 (0.136 g, 0.390 mmol), K_2CO_3 (0.108 g, 0.780 mmol) 및 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)모르폴린 (0.136 g, 0.468 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.045 g, 0.039 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 95℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고 고체를 규조토 및 Na_2SO_4 의 패드를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 2회 더 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 물질을 Et_2O 로 처리하고, 초음파처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((6-메틸-5-((2'-모르폴리노-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 백색 고체로서 얻었다 (52 mg, 28%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.05 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.30 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.70 (m, 4 H), 3.51 (m, 4 H), 2.66 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) m/z : 477.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).



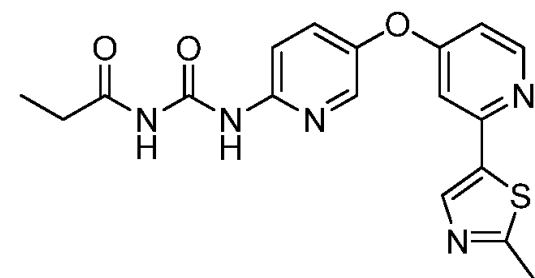
[0726]

[0727]

실시예 97: 디옥산 (5 mL) 내 **실시예 A14** (0.15 g, 0.513 mmol) 및 **실시예 B16** (0.15 g, 0.745 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.054 mL, 0.513 mmol)로 처리하고 80℃에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 얻었다 (32 mg, 14%). ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*₆): δ 10.93 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.56-8.55 (m, 1 H), 8.28 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1 H), 8.04-8.02 (m, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.47 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 436.2 (M+H⁺).

[0728]

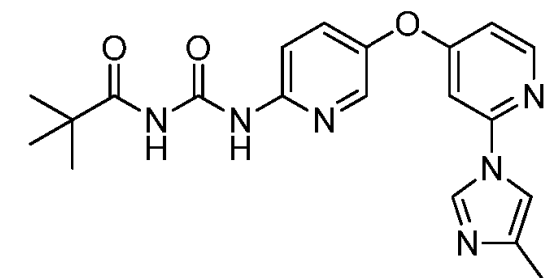
[0729]



실시예 98: DCE (5 mL) 내 프로피온아미드 (0.103 g, 1.407 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.100 mL, 1.161 mmol)로 처리하고 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (10 mL) 내 **실시예 A13** (0.200 g, 0.703 mmol) 및 피리딘 (0.057 mL, 0.703 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드를 백색 고체로 얻었다 (71 mg, 26%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.07 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.41 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 384.2 (M+H⁺).

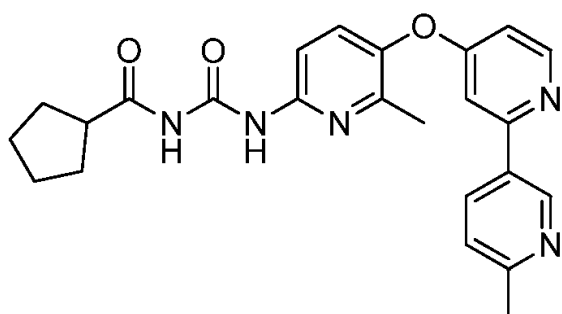
[0730]

[0731]



실시예 99: DCE (20 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.596 g, 5.89 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드

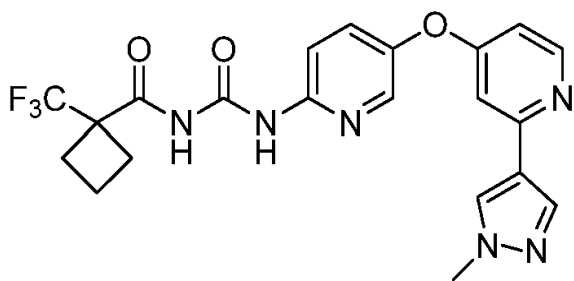
(0.516 mL, 5.89 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (20 mL) 내 **실시예 A21** (1.05 g, 3.93 mmol) 및 TEA (1.64 mL, 11.8 mmol)의 현탁액으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응을 EtOAc (50 mL) 및 물 (60 mL) 내로 분배시켰다. 수층을 분리하고 EtOAc로 추출하였다 (30 mL). 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 농축시켜 발포물을 얻었다. 이 물질들을 MeCN 내에 현탁시키고 (15 mL), 간단히 초음파처리하고 이후 15 분 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, MeCN로 세척하고 (2 x 1 mL) 및 진공 하에서 건조시켜 수확물 1을 얻었다. 여액을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(1-5% MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 제 2 수확물을 제공하였다. 수확물 둘 다를 조합시키고, MeCN 물 (10 mL) 내에 재현탁시키고 동결건조시키고 N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (0.984 g, 63%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.23 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 2.9, 0.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 395.1 (M+H⁺).



[0732]

[0733]

실시예 100: Ar 하에서 DCE (1.5 mL) 내 시클로펜탄카보닐 클로라이드 (0.1 mL, 0.869 mmol)의 현탁액을 실버 시아네이트 (0.15 g, 1.00 mmol)로 처리하고 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A14** (0.15 g, 0.513 mmol) 및 피리딘 (0.25 mL, 3.09 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 회색 고체로서 얻었다 (163 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 9.10 (br s, 1 H), 8.54 (br s, 1 H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 1.76-1.71 (m, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 432.2 (M+H⁺).

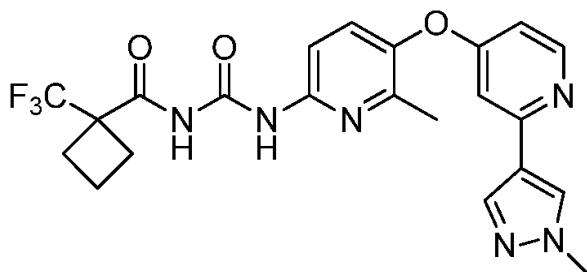


[0734]

[0735]

실시예 101: DCM (10mL) 내 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복시산 (0.250 g, 1.487 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.180 g, 1.418 mmol) 이후 촉매적 양의 DMF로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실버 시아네이트 (0.250 g, 1.668 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, **실시예 A2** (0.200 g, 0.748 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM, 이후 THF로 잘 행구고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복사미드를

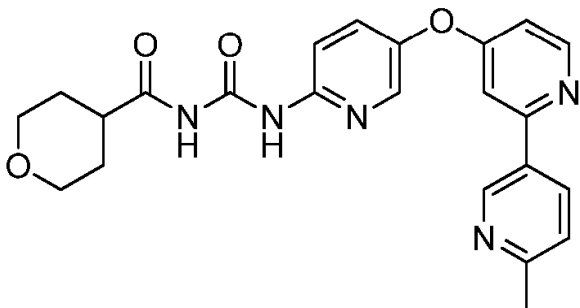
회색 고체로서 얻었다 (175 mg, 51%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.34 (br s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.05 (br d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.68 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 1.97-1.83 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 461.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0736]

[0737]

실시예 102: DCM (10mL) 내 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복시산 (0.250 g, 1.487 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.180 g, 1.418 mmol) 이후 촉매적 양의 DMF로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실버 시아네이트 (0.250 g, 1.668 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, **실시예 A6** (0.200 g, 0.711 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, DCM, 이후 THF로 잘 행구고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-(트리플루오로메틸)시클로부탄카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (200 mg, 56%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.14 (br s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.87 (br s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.68 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 1.98-1.82 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 475.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0738]

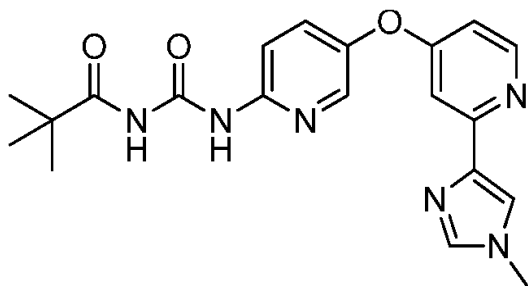
[0739]

실시예 103: DCE (10 mL) 내 **실시예 B5** (0.568 g, 4.40 mmol) 및 옥살릴 클로라이드 (0.400 mL, 4.66 mmol)의 혼합물을 100°C에서 1 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, DCM (10 mL) 내 **실시예 A9** (0.650 g, 2.93 mmol) 및 피리딘 (0.400 mL, 4.96 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 2 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고, 여과를 통해 고체를 수집하고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (335 mg, 30%). MS(ESI) m/z : 377.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0740]

디옥산 (4 mL) 및 물 (1 mL) 내 N-((5-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드 (0.334 g, 0.886 mmol), NaHCO_3 (0.149 g, 1.773 mmol) 및 2-메틸-5-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.233 g, 1.064 mmol)의 혼합물을 초음파처리 하에서 5 분 동안 Ar로 살포하고, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.102 g, 0.089 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 95°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF로 희석하고 식염수로 세척하였다. 수층을 THF (3x)로 다시 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 초음파처리하였다. 여과를

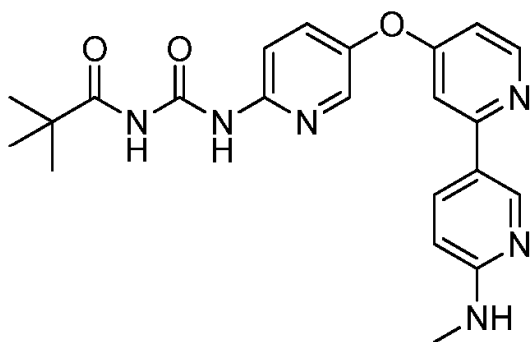
통해 고체를 수집하고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (50 mg, 13%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.06 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30-8.26 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.91-3.85 (m, 2 H), 3.33-3.26 (m, 2 H), 2.73-2.64 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.75-1.68 (m, 2 H), 1.67-1.56 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 432.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0741]

[0742]

실시예 104: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.065 g, 0.645 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.645 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A22** (0.115 g, 0.430 mmol) 및 피리딘 (0.278 mL, 3.44 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (132 mg, 78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.23 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 395.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0743]

[0744]

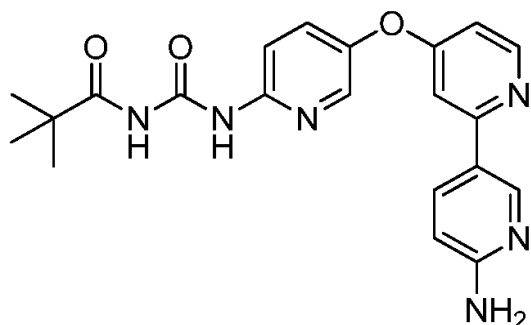
실시예 105: 디옥산 (8 mL) 내 **실시예 A1** (0.380 g, 1.510 mmol) 및 6-(메틸아미노)-3-피리디닐보론(0.252 g, 1.661 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 물 (2 mL) 내 K_2CO_3 (0.417 g, 3.02 mmol)의 용액으로 처리하고 90℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-메틸-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-아민을 오렌지색 무정형 고체로서 얻었다 (300 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.87 (q, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z : 324.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0745] THF (10 mL) 내 BOC-무수물 (0.215 mL, 0.928 mmol), N-메틸-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-아민 (0.3 g, 0.928 mmol) 및 DMAP (5 mg)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 tert-부틸 메틸(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카바메이트를 백색 고체로서 얻었다 (260 mg, 66%). MS(ESI) m/z : 424.1 ($M+H^+$).

[0746] EtOAc (10 mL) 내 tert-부틸 메틸(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카바메이트 (0.26 g, 0.614 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 6.53 mg, 0.061 mmol)로 처리하고 16 h 동안 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 tert-부틸 (4-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)(메틸)카바메이트를 백색 무정형 고체로서 얻었다 (210 mg, 87%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.99 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 394.2 ($M+H^+$).

[0747] DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.062 g, 0.610 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.080 mL, 0.915 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75°C에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (3 mL) 내 tert-부틸 (4-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)(메틸)카바메이트 (0.12 g, 0.305 mmol) 및 TEA (0.170 mL, 1.220 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 tert-부틸 메틸(4-((6-(3-피발로일우레이도)피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카바메이트를 백색 무정형 고체로서 얻었다 (100 mg, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.23 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 9.02 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77-7.76 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 521.3 ($M+H^+$).

[0748] DCM (4 mL) 내 tert-부틸 메틸(4-((6-(3-피발로일우레이도)피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-일)카바메이트 (0.1 g, 0.192 mmol) 및 TFA (0.148 mL, 1.921 mmol)의 혼합물을 실온에서 7 h 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 포화 $NaHCO_3$ 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 30% EtOAc/Hex로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 N-((5-((6'-(메틸아미노)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (61 mg, 76%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.21 (s, 1 H), 10.42 (s, 1 H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (q, J = 5.0 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 4.7 Hz, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 421.2 ($M+H^+$).



[0749]

[0750] 실시예 106: 디옥산 (16 mL) 내 실시예 A1 (0.525 g, 2.086 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤

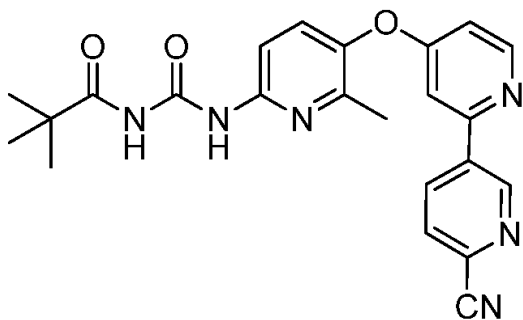
란-2-일)피리딘-2-아민 (0.551 g, 2.504 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 물 (4 mL) 내 K_2CO_3 (0.577 g, 4.17 mmol)의 용액으로 처리하고 90℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물 및 EtOAc로 처리하고(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 60% EtOAc/Hex로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-아민을 어두운 오렌지색 고체로서 얻었다 (580 mg, 90%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 8.9, 0.5 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1 H), 6.32 (s, 2 H); MS(ESI) m/z : 310.1 ($M+H^+$).

[0751] THF (20 mL) 내 4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]-6'-아민 (0.58 g, 1.875 mmol), BOC-무수물 (0.653 mL, 2.81 mmol) 및 DMAP (10 mg)의 용액을 실온에서 2 일 동안 교반시키고, 부가적 BOC-무수물 (15 eq.)로 처리하고 실온에서 6 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 6'-(비스(tert-부톡시카보닐)아미노)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]을 백색 고체로서 얻었다 (630 mg, 66%). MS(ESI) m/z : 510.2 ($M+H^+$).

[0752] EtOAc (15 mL) 및 MeOH (5 mL) 내 6'-(비스(tert-부톡시카보닐)아미노)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘] (0.600 g, 1.178 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.125 g, 1.178 mmol)로 처리하고 16h 동안 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 6'-(비스(tert-부톡시카보닐)아미노)-4-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘]을 백색 무정형 고체로서 얻었다 (0.55 g, 97%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.06 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.03 (s, 2 H), 1.40 (s, 18 H); MS(ESI) m/z : 480.2 ($M+H^+$).

[0753] DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.084 g, 0.834 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.073 mL, 0.834 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75℃에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (3 mL) 내 6'-(비스(tert-부톡시카보닐)아미노)-4-((6-아미노피리딘-3-일)옥시)-[2,3'-바이피리딘] (0.2 g, 0.417 mmol) 및 TEA (0.174 mL, 1.251 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 2h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 N-((5-((6'-(비스(tert-부톡시카보닐)아미노)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 무정형 고체로서 얻었다 (230 mg, 91%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.22 (s, 1 H), 10.45 (br s, 1 H), 9.08 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 1.40 (s, 18 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 607.3 ($M+H^+$).

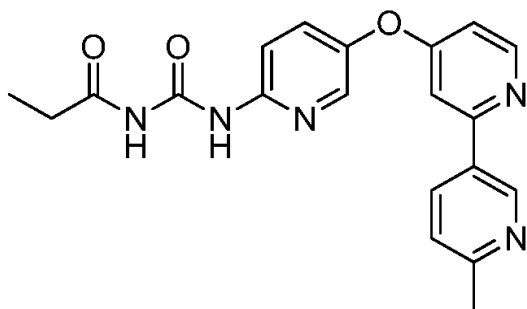
[0754] DCM (4 mL) 내 N-((5-((6'-(비스(tert-부톡시카보닐)아미노)-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드 (0.23 g, 0.379 mmol) 및 TFA (0.44 mL, 5.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 포화 $NaHCO_3$ 로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((5-((6'-아미노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (125 mg, 81%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.21 (s, 1 H), 10.45 (br s, 1 H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 407.2 ($M+H^+$).



[0755]

[0756]

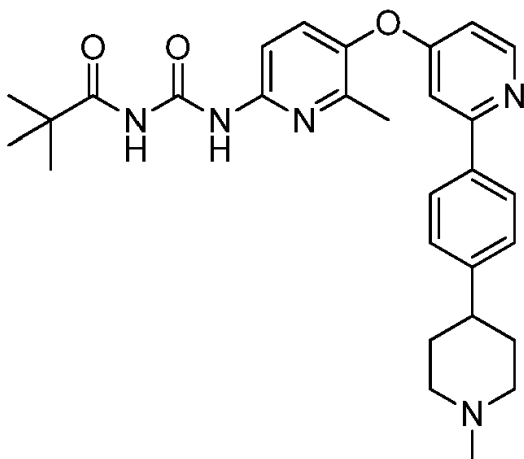
실시예 107: DCE (4 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.080 g, 0.791 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.069 mL, 0.791 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75℃에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 **실시예 A23** (0.12 g, 0.396 mmol) 및 TEA (0.165 mL, 1.187 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 3:1 MeCN/H₂O 내에 현탁시키고, 초음파처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 회색 고체로서 얻었다 (98 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H), 9.41 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.64 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.92 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 431.2 (M+H⁺).



[0757]

[0758]

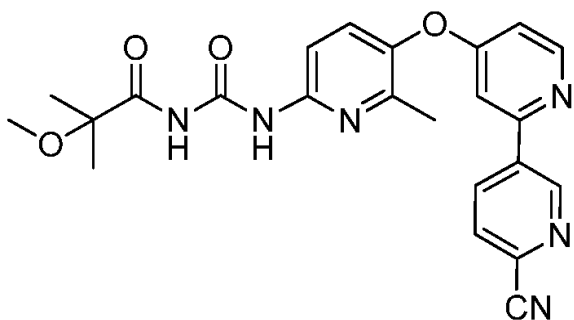
실시예 108: DCE (2 mL) 내 프로피온아미드 (0.047 g, 0.647 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.057 mL, 0.647 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 0.5 h 동안 데웠다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A15** (0.12 g, 0.431 mmol) 및 피리딘 (0.279 mL, 3.45 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN 내에 현탁시키고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드를 백색 고체로서 얻었다 (58 mg, 36%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 9.10 (d, J = 2.35 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.66 Hz, 1 H), 8.30-8.26 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 9.03 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.03, 2.93 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.39 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 5.67, 2.39 Hz, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.41 (q, J = 7.48 Hz, 2 H), 1.05 (t, J = 7.48 Hz, 3 H); MS(ESI) m/z: 378.2 (M+H⁺).



[0759]

[0760]

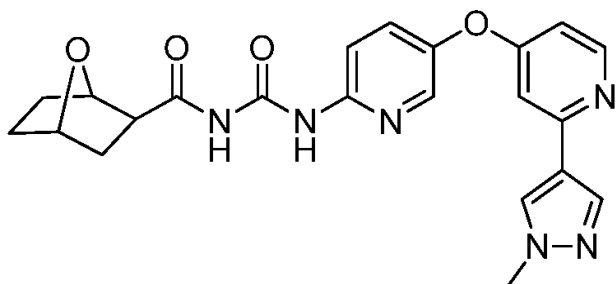
실시예 109: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.041 g, 0.401 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.035 mL, 0.401 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 0.5 h 동안 데웠다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A24** (0.10 g, 0.267 mmol) 및 피리딘 (0.173 mL, 2.136 mmol)의 혼합물에 부가하고, DIEA (0.2 mL, 1.145 mmol)로 처리하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 1M NaOH, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (57 mg, 43%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.16 (s, 1 H), 10.41 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.96-7.90 (m, 3 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.77 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 2.89 (br d, J = 10.8 Hz, 2 H), 2.53-2.43 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.02 (br s, 2 H), 1.77-1.61 (m, 4 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) *m/z*: 502.3 (M+H⁺).



[0761]

[0762]

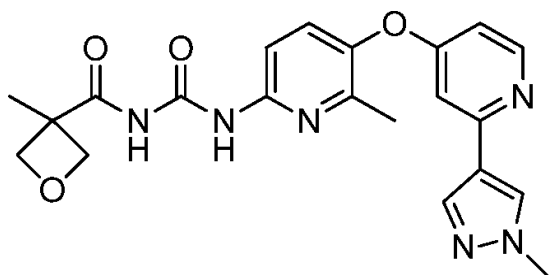
실시예 110: THF (4 mL) 내 **실시예 A23** (0.12 g, 0.396 mmol), **실시예 B16** (0.119 g, 0.593 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (0.034 g, 0.396 mmol)의 혼합물을 55℃에서 6 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고 건조까지 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하고, 이후 역상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 재정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO₃로 중화하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 N-((5-((6'-시아노-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (98 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.78 (br s, 1 H), 10.15 (br s, 1 H), 9.41 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1 H), 8.66 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1 H), 7.88 (br s, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 447.2 (M+H⁺).



[0763]

[0764]

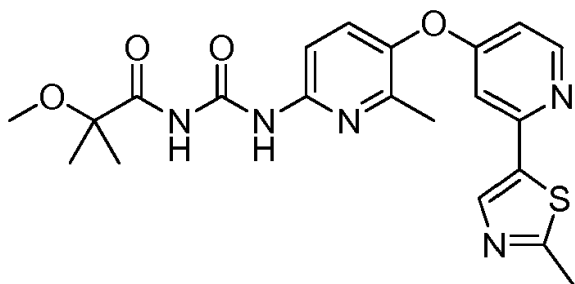
실시예 111: DCM (10 mL) 내 **실시예 B22** (0.300 g, 2.110 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.260 g, 2.048 mmol) 이후 촉매적 DMF로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실버 시아네이트 (0.500 g, 3.34 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, **실시예 A2** (0.267 g, 1.000 mmol) 및 피리딘 (0.024 g, 0.300 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/THF)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드를 회색 고체로서 얻었다 (155 mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.25 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.80 (m, 1 H), 2.03-1.99 (m, 1 H), 1.64-1.49 (m, 4 H), 1.48-1.42 (m, 1 H); MS(ESI) m/z : 435.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0765]

[0766]

실시예 112: DCM (10 mL) 내 3-메틸옥세탄 카복시산 (0.400 g, 3.44 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.400 g, 3.15 mmol) 이후 촉매적 DMF로 처리하고 실온에서 0.5 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실버 시아네이트 (0.600 g, 4.00 mmol)로 처리하고, 실온에서 10 분 동안 교반시키고, **실시예 A6** (0.200 g, 0.711 mmol) 및 피리딘 (0.056 g, 0.711 mmol)로 처리하고 실온에서 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 3-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)옥세탄-3-카복사미드를 백색 고체로서 제공하였다 (53 mg, 16%). MS(ESI) m/z : 423.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

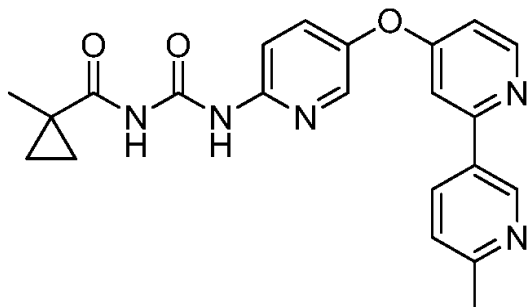


[0767]

[0768]

실시예 113: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 B16** (0.135 g, 0.670 mmol) 및 **실시예 A20** (0.1 g, 0.335 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.070 mL, 0.670 mmol)로 처리하고 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 물, 이후 식염수로 세척하고,

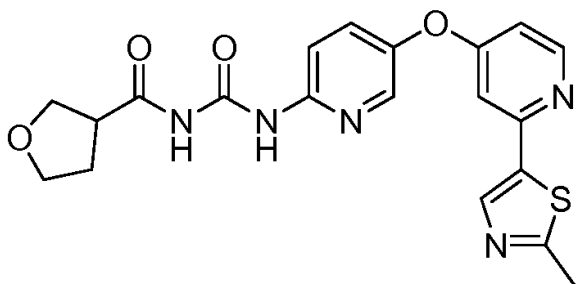
Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 10분 동안 초음파처리하고, 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (127 mg, 86%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.78 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z: 442.2 (M+H⁺).



[0769]

[0770]

실시예 114: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B20** (0.158 g, 0.862 mmol) 및 **실시예 A15** (0.12 g, 0.431 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.090 mL, 0.862 mmol)로 처리하고 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 물, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 1-메틸-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (83 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.25 (br s, 1 H), 10.13 (br s, 1 H), 9.10 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.29-8.27 (m, 2 H), 8.10-8.06 (m, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.89 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.22-1.20 (m, 2 H), 0.77-0.75 (m, 2 H); MS(ESI) m/z: 404.2 (M+H⁺).

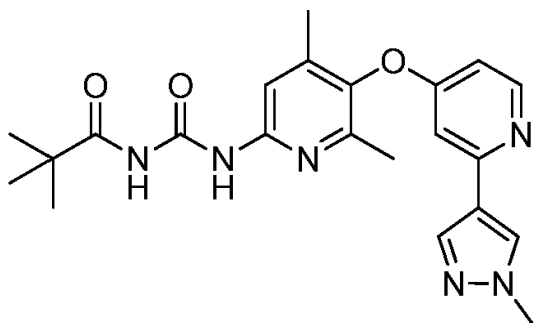


[0771]

[0772]

실시예 115: DCM (5 mL) 내 테트라하이드로푸란-3-카복시산 (0.123 g, 1.055 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.092 mL, 1.055 mmol) 및 촉매적 DMF (1 방울)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM (5 mL) 및 실버 시아네이트 (0.158 g, 1.055 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, **실시예 A13** (0.15 g, 0.528 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 역상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 재정제하였고; 조합시키고 분획을 NaHCO₃로 중화하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (25 mg, 11%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.00 (br s, 2 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.87

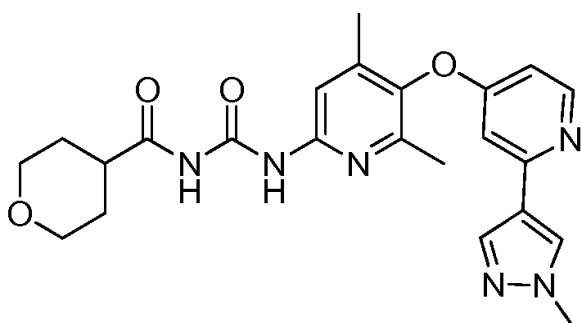
(t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 3.79-3.74 (m, 2 H), 3.70-3.64 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.10-2.05 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 426.1 ($M+H^+$).



[0773]

[0774]

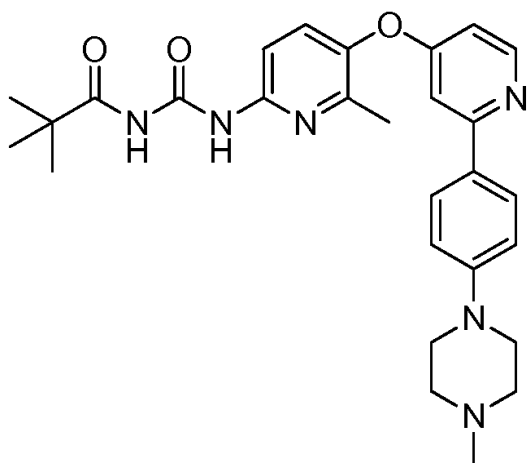
실시예 116: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (51 mg, 0.508 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (64 mg, 0.508 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 45분 동안 데웠다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 디이소프로필에틸아민 (188 mg, 1.456 mmol) 및 **실시예 A25** (100 mg, 0.339 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO_3 , 1N NaOH 및 식염수로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고, 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (91 mg, 68%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (s, 1 H), 10.39 (br s, 1 H), 8.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.52 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 423.2 ($M+H^+$).



[0775]

[0776]

실시예 117: DCE (2 mL) 내 **실시예 B5** (66 mg, 0.508 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (64 mg, 0.508 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 45분 동안 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 DIEA (188 mg, 1.456 mmol) 및 **실시예 A25** (100 mg, 0.339 mmol)의 용액에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 , 1N NaOH 및 식염수로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 부분적으로 감압 하에서 증발시키고 수층 잔사를 포화 NaHCO_3 로 중화하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (29 mg, 19%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.95 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H), 8.33 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.51 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1 H), 3.90-3.85 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.30-3.27 (m, 2 H), 2.73-2.65 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.74-1.68 (m, 2 H), 1.65-1.55 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 451.2 ($M+H^+$).



[0777]

[0778]

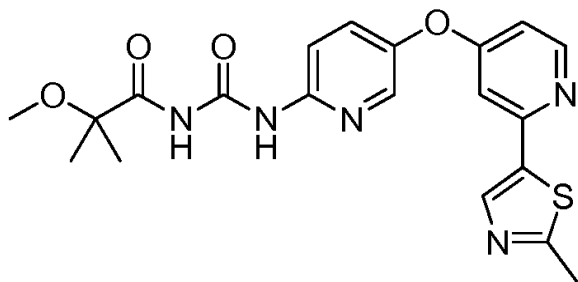
실시예 118: 디옥산 (8 mL) 및 물 (2 mL) 내 **실시예 A4** (0.676 g, 2.55 mmol), 1-메틸-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)피페라진 (1 g, 3.31 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.147 g, 0.127 mmol) 및 K₂CO₃ (1.055 g, 7.64 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, 90℃에서 밤새 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 1-메틸-4-(4-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)페닐)피페라진을 얻었다 (333 mg, 32%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.94 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.21 (m, 4 H), 2.52 (s, 3 H), 2.43 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H); MS(ESI) m/z: 406.2 (M+H⁺).

[0779]

MeOH (20 mL) 내 1-메틸-4-(4-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)페닐)피페라진 (0.333 g, 0.821 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.089 g, 0.082 mmol)로 처리하고 밤새 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, MeOH로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 6-메틸-5-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (247 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21-7.20 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.57 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 3.20 (t, J = 4.7 Hz, 4 H), 2.45 (s, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H); MS(ESI) m/z: 376.2 (M+H⁺).

[0780]

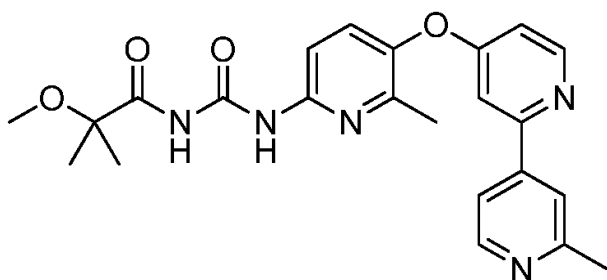
DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.040 g, 0.400 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.035 mL, 0.400 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃까지 0.5 h 동안 데웠다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 6-메틸-5-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.10 g, 0.266 mmol) 및 DIEA (0.2 mL, 1.145 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 1N NaOH, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (75 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (br s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.94-7.87 (m, 3 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.65 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.21 (t, J = 4.6 Hz, 4 H), 2.44 (br s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z: 503.3 (M+H⁺).



[0781]

[0782]

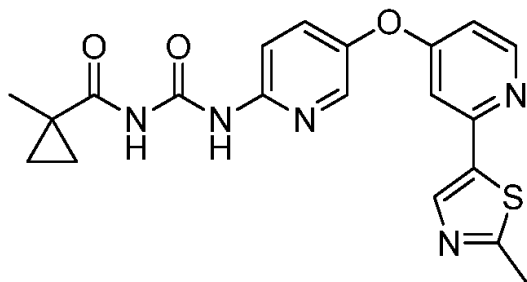
실시예 119: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 B16** (0.142 g, 0.703 mmol) 및 **실시예 A13** (0.1 g, 0.352 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.073 mL, 0.703 mmol)로 처리하고 80℃에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고 EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 물, 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (104 mg, 69%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.82 (br s, 1 H), 10.23 (br s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 428.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0783]

[0784]

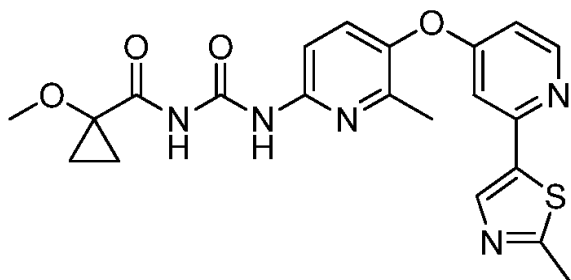
실시예 120: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 A11** (0.1 g, 0.342 mmol) 및 **실시예 B16** (0.25 g, 1.242 mmol)의 현탁액을 피리딘 (0.15 mL, 1.855 mmol)로 처리하고 45℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 Et_2O 로 처리하고, 고체를 여과를 통해 제거하고, 여액을 건조까지 농축시키고 역-상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO_3 로 중화하고 DCM로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 추가로 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (40 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.78 (s, 1 H), 10.15 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.94-7.82 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.70-7.64 (m, 2 H), 6.88 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 436.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0785]

[0786]

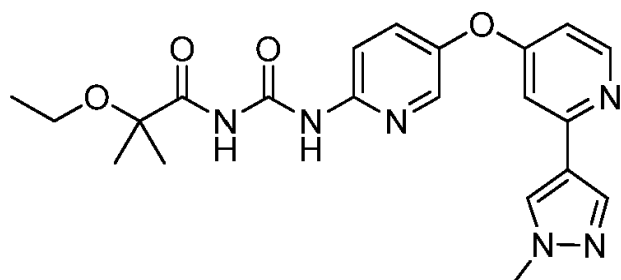
실시예 121: 디옥산 (3 mL) 내 **실시예 A13** (150 mg, 0.528 mmol), 1-메틸피롤리딘 (135 mg, 1.583 mmol) 및 **실시예 B20** (213 mg, 1.161 mmol)의 혼합물을 80℃에서 Ar 하에서 20 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고, 수층 잔사 포화 NaHCO₃로 처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 1-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 얻었다 (123 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.30 (s, 1 H), 10.14 (br s, 1 H), 8.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.09-8.04 (m, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.20-1.18 (m, 2 H), 0.73-0.72 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 410.1 (M+H⁺).



[0787]

[0788]

실시예 122: 디옥산 (1.5 mL) 내 **실시예 B18** (0.107 g, 0.537 mmol) 및 **실시예 A20** (0.080 g, 0.268 mmol)의 현탁액을 1-메틸피롤리딘 (0.023 g, 0.268 mmol)로 처리하고, 80℃에서 밤새 가열하고, 부가적 **실시예 B18** (0.050 g, 0.251 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (0.02 mL)로 처리하고 80℃에서 밤새 다시 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고, DCM로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 결과로서 얻어진 오일을 MeOH로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (33 mg, 26%). ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-*d*₆): δ 11.01 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.05-8.01 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.34-1.33 (m, 2 H), 1.25-1.24 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 440.2 (M+H⁺).

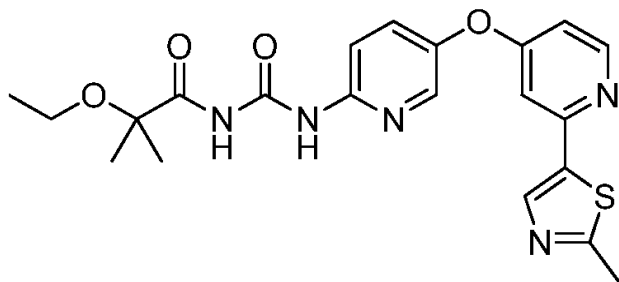


[0789]

[0790]

실시예 123: 디옥산 (2.8 mL) 내 **실시예 B21** (0.35 g, 1.626 mmol) 및 **실시예 A2** (0.15 g, 0.561 mmol)의 용액

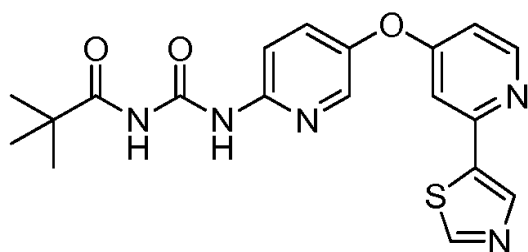
을 1-메틸피롤리딘 (0.15 mL, 1.427 mmol)로 처리하고, 80℃에서 4 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, DCM로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc)실리카겔 크로마토그래피를 통해 재정제하여 2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (77 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.84 (br s, 1 H), 10.11 (br m, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.02 (br m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.40 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.36 (s, 6 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 425.2 (M+H⁺).



[0791]

[0792]

실시예 124: 디옥산 (2.6 mL) 내 **실시예 B21** (0.35 g, 1.626 mmol) 및 **실시예 A13** (0.15 g, 0.528 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.15 mL, 1.427 mmol)로 처리하고, 80℃에서 밤새 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, DCM로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 재정제하여 2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (122 mg, 51%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.85 (s, 1 H), 10.12 (very br s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.03 (br m, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.03 (br m, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.40 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 442.2 (M+H⁺).



[0793]

[0794]

실시예 125: 톨루엔 (10 mL) 내 **실시예 A1** (0.3 g, 1.192 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 5-(트리부틸스타닐)티아졸 (0.446 g, 1.192 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.138 g, 0.119 mmol)로 처리하고 110℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc 및 10% aq. KF 용액 (30 mL)로 처리하고 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 구조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 여액의 층을 분리하였다. 수층을 부가적 EtOAc (1x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸을 얻은 오렌지색 고체로서 얻었다 (180 mg, 50%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.16 (s, 1 H), 8.64-8.63 (m, 2 H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H); MS(ESI) *m/z*: 301.1 (M+H⁺).

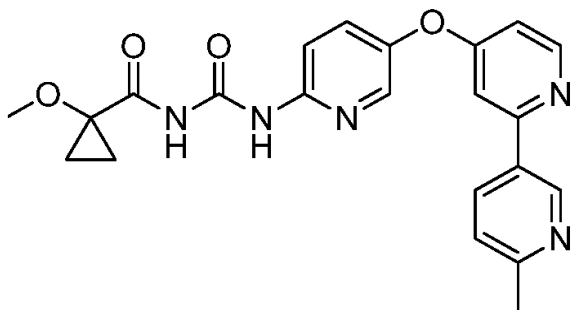
[0795]

EtOAc (10 mL) 및 MeOH (3 mL) 내 5-(4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸 (0.18 g, 0.599 mmol)

1)의 용액을 10% Pd/C (50% 습윤, 0.064 g, 0.060 mmol)로 처리하고 16 h 동안 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, EtOAc로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (150 mg, 74%). MS(ESI) m/z : 271.1 ($M+H^+$).

[0796]

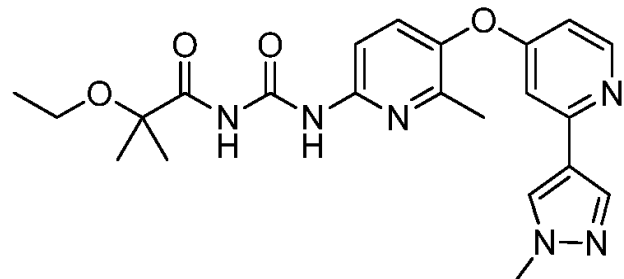
DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.090 g, 0.888 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.078 mL, 0.888 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (5 mL) 내 5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.12 g, 0.444 mmol) 및 TEA (0.186 mL, 1.332 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (67 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.23 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 398.1 ($M+H^+$).



[0797]

[0798]

실시예 126: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 A15** (80 mg, 0.287 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (73 mg, 0.862 mmol)의 혼합물을 디옥산 내 **실시예 B18** (100 mg/mL, 126 mg, 0.632 mmol)의 용액으로 처리하고 80°C에서 밤새 가열하였다. 부가적 **실시예 B18** (200 mg)를 부가하고 상기 혼합물을 80°C에서 24 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 포화 $NaHCO_3$, 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 1-메톡시-N-((5-((6'-메틸-[2,3'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (33 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ : δ 10.87 (br m, 1 H), 10.44 (very br m, 1 H), 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30-8.26 (m, 2 H), 8.14-7.95 (br m, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 1.23 (s, 4 H); MS(ESI) m/z : 420.2 ($M+H^+$).

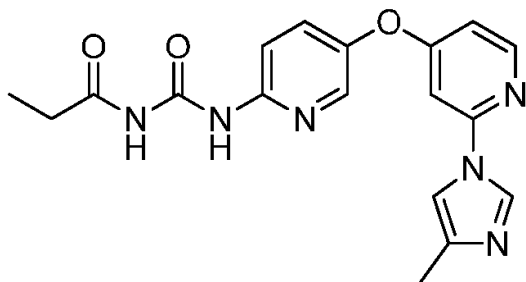


[0799]

[0800]

실시예 127: 디옥산 (2.7 mL) 내 **실시예 B21** (0.35 g, 1.626 mmol) 및 **실시예 A6** (0.15 g, 0.533 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.15 mL, 1.427 mmol)로 처리하고, 80°C에서 3 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 로 처리하고, DCM로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex, MeOH/EtOAc)를 통해, 이후 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는

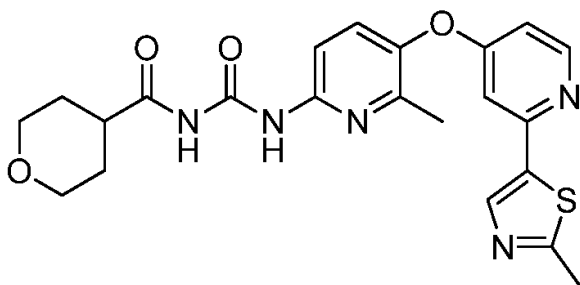
MeCN/H₂O)에 의해 재정제하였다. 순수 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고 수층 잔사를 포화 NaHCO₃로 중화하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 2-에톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (114 mg, 46%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.95 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.15-7.75 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H), 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 439.2 (M+H⁺).



[0801]

[0802]

실시예 128: DCE (2 mL) 내 프로피온아미드 (0.029 g, 0.393 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.034 mL, 0.393 mmol)로 처리하고, 실온에서 교반시키고, 이후 80℃에서 2.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (2 mL) 내 **실시예 A21** (0.070 g, 0.262 mmol) 및 피리딘 (0.042 mL, 0.524 mmol)의 용액에 한 방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 EtOAc로 처리하고 여과를 통해 고체를 수집하여 N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드를 갈색 고체로서 얻었다 (36 mg, 36%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.09 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 2.42 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.14 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS(ESI) *m/z*: 367.2 (M+H⁺).

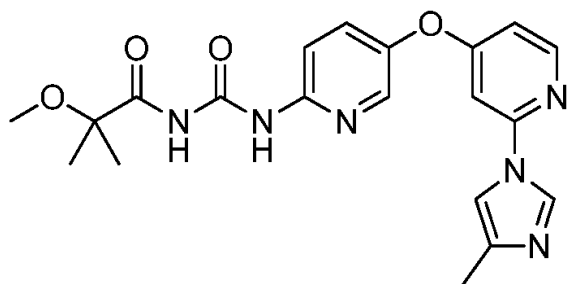


[0803]

[0804]

실시예 129: DCE (2.1 mL) 내 **실시예 B5** (0.032 g, 0.249 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.022 mL, 0.249 mmol)로 한방울씩 처리하고, 실온에서 0.5 h 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 1 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (2.1 mL) 내 피리딘 (0.101 mL, 1.247 mmol) 및 **실시예 A20** (0.062 g, 0.208 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃로 처리하고, DCM로 추출하고 (5x) 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 N-((6-메틸-5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 얻었다 (17 mg, 16%).
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.01 (s, 1 H); 10.87 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 3.36-3.28 (m, 2 H),

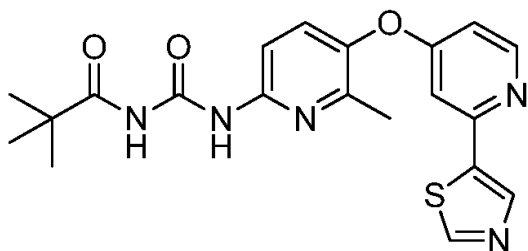
2.73-2.67 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.68-1.66 (m, 4 H); MS(ESI) m/z : 454.2 ($M+H^+$).



[0805]

[0806]

실시예 130: THF (40 mL) 내 **실시예 B16** (2.258 g, 11.22 mmol), **실시예 A21** (2.0 g, 7.48 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (0.255 g, 2.99 mmol)의 혼합물을 60℃에서 16 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc (100 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 용액으로 분배시켰다. 수층을 분리하고 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 증발시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 정제된 잔사를 30% EtOAc-헥산 (15 mL)로 처리하고 몇분 동안 초음파처리하였다. 교반시킨 고체를 여과에 의해 수집하고 진공에서 건조시켜 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 분말로서 얻었다 (1.65 g, 54%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.83 (s, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.65 (t, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.14 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.36 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 411.2 ($M+H^+$).



[0807]

[0808]

실시예 131: 톨루엔 (8 mL) 내 **실시예 A4** (0.35 g, 1.318 mmol)의 용액을 Ar로 살포하고, 5-(트리부틸스타닐)티아졸 (0.493 g, 1.318 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.152 g, 0.132 mmol)로 처리하고, 110℃에서 16 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc 및 10% aq. KF 용액으로 처리하고, 1 h 동안 교반시키고 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하였다. 여액의 층을 분리하고, 수층을 부가적 EtOAc로 추출하고 (1x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 5-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸을 얻은 오렌지색 고체로서 얻었다 (270 mg, 65%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.14 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 2.51 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 315.1 ($M+H^+$).

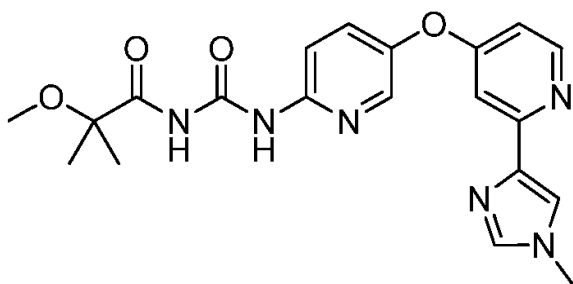
[0809]

THF (10 mL) 및 MeOH (10 mL) 내 5-(4-((2-메틸-6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)티아졸 (0.34 g, 1.082 mmol)의 용액을 NH_4Cl (2.314 g, 43.3 mmol) 이후 아연 분말 (1.061 g, 16.23 mmol)로 처리하고 실온에서 24 h 동안 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, MeOH로 잘 세척하고 여액을 건조까지 농축시켰다. 잔사를 물로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 30% EtOAc/Hex 내에 현탁시키고, 초음파처리하고 여과를 통해 고체를 수집하고 건조시켜 6-메틸-5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 회색 고체로서 얻었다 (220 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.12 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.59

(d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1 H), 6.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 2.08 (s, 3 H); MS(ESI) m/z : 285.1 ($M+H^+$).

[0810]

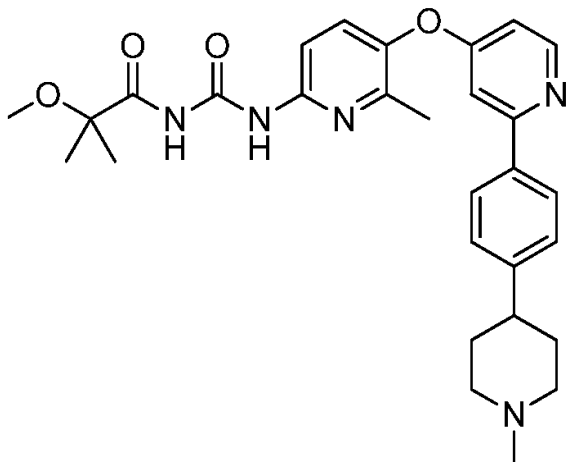
DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.071 g, 0.703 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.062 mL, 0.703 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75°C에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 6-메틸-5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.1 g, 0.352 mmol) 및 TEA (0.146 mL, 1.055 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (122 mg, 84%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.17 (s, 1 H), 10.45 (br s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.66-7.65 (m, 2 H), 6.75 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS(ESI) m/z : 412.2 ($M+H^+$).



[0811]

[0812]

실시예 132: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 B16** (0.151 g, 0.748 mmol) 및 **실시예 A22** (0.1 g, 0.374 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.078 mL, 0.748 mmol)로 처리하고, 80°C에서 밤새 가열하고 이후 실온까지 냉각시켰다. 상기 혼합물을 1N NaOH로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 1N NaOH, 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 백색 고체로서 얻었다 (72 mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.80 (br s, 1 H), 9.98 (br s, 1 H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 8.02 (m, 1 H), 7.77 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H); MS(ESI) m/z : 411.2 ($M+H^+$).

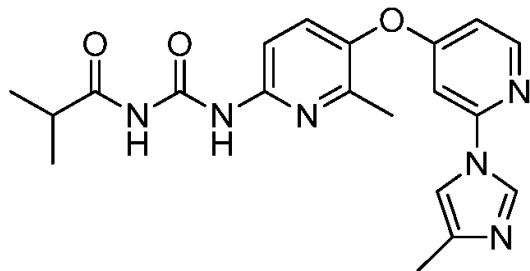


[0813]

[0814]

실시예 133: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B16** (0.129 g, 0.641 mmol) 및 **실시예 A24** (0.12 g, 0.320 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.067 mL, 0.641 mmol)로 처리하고 80°C에서 밤새 가열하였다. 부가적 **실시예 B16** (0.04 g)를 부가하고, 상기 혼합물을 4 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 1N NaOH로 처리하고 EtOAc로 추

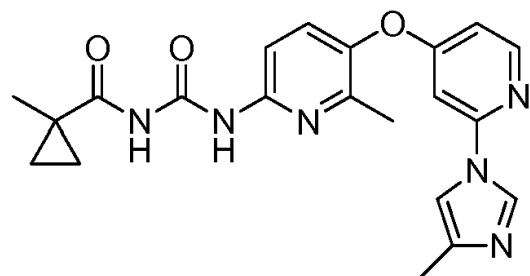
출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 1N NaOH, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 얻었다 (99 mg, 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.77 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.86 (br m, 1 H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.77 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.86 (m, 2 H), 2.53-2.43 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.99-1.92 (m, 2 H), 1.77-1.60 (m, 4 H), 1.35 (s, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 518.3 (M+H⁺).



[0815]

[0816]

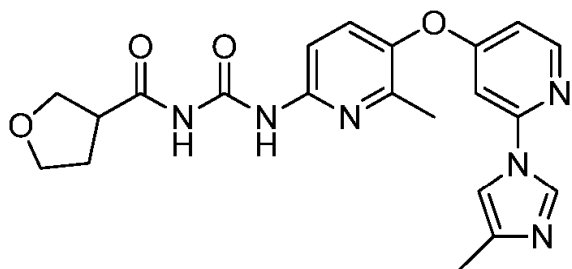
실시예 134: DCM (10 mL) 내 이소부틸릴 클로라이드 (0.150 g, 1.408 mmol)의 용액을 실버 시아네이트 (0.300 g, 2.002 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, **실시예 A26** (0.150 g, 0.533 mmol) 및 촉매적 피리딘으로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)이소부티르아미드를 얻었다 (126 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.06 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.66-7.63 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6 H); MS(ESI) *m/z*: 395.2 (M+H⁺).



[0817]

[0818]

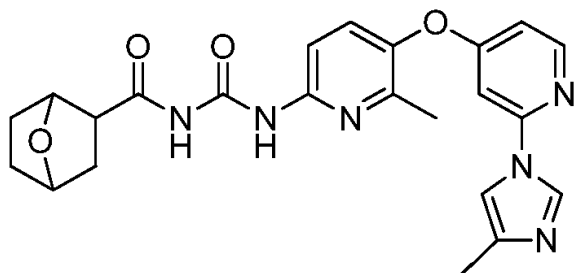
실시예 135: DCM (10 mL) 내 1-메틸시클로프로판 카복시산 (0.150 g, 1.498 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.170 g, 1.339 mmol) 이후 촉매적 DMF로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실버 시아네이트 (0.300 g, 2.002 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, **실시예 A26** (0.150 g, 0.533 mmol)로 처리하고 실온에서 부가적 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 얻었다 (32 mg, 15%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.20 (br s, 1 H), 10.07 (br s, 1 H), 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.89 (br m, 1 H), 7.68-7.64 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.23-1.20 (m, 2 H), 0.78-0.76 (m, 2 H); MS(ESI) *m/z*: 407.2 (M+H⁺).



[0819]

[0820]

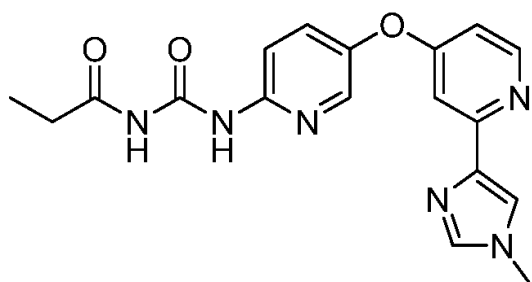
실시예 136: DCM (10 mL) 내 테트라하이드로푸란-3-카복시산 (0.150 g, 1.292 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.250 g, 1.970 mmol) 이후 촉매적 DMF로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (10 mL), 실버 시아네이트 (0.300 g, 2.002 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, **실시예 A26** (0.150 g, 0.533 mmol) 및 촉매적 피리딘으로 처리하고 실온에서 부가적 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로푸란-3-카복사미드를 얻었다 (75 mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.96 (s, 1 H), 10.94 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.67-7.63 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.88 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.79-3.73 (m, 2 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.23 (m, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 2.10-2.04 (m, 2 H); MS(ESI) m/z : 423.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0821]

[0822]

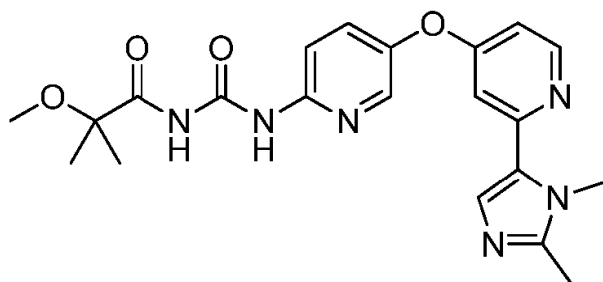
실시예 137: DCM (10 mL) 내 **실시예 B22** (0.150 g, 1.055 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.200 g, 1.576 mmol) 이후 촉매적 DMF로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (10 mL), 실버 시아네이트 (0.300 g, 2.002 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, **실시예 A26** (0.150 g, 0.533 mmol) 및 촉매적 피리딘으로 처리하고 실온에서 부가적 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 엑소- N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-7-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-2-카복사미드를 얻었다 (74 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.92 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.67-7.63 (m, 2 H), 7.33 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.58 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 2.80 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 1.64-1.43 (m, 5 H); MS(ESI) m/z : 449.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0823]

[0824]

실시예 138: DCE (2 mL) 내 프로피온아미드 (0.047 g, 0.645 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.056 mL, 0.645 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 0.5 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 A22** (0.115 g, 0.430 mmol) 및 피리딘 (0.278 mL, 3.44 mmol)의 혼합물에 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 1N NaOH로 처리하고, EtOAc (4x) 및 DCM (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 1N NaOH, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켰다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로피온아미드를 얻었다 (90 mg, 57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.07 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.41 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 367.2 (M+H⁺).



[0825]

[0826]

실시예 139: 톨루엔 (6.5 mL) 내 1,2-디메틸-5-(트리부틸스타닐)이미다졸 (0.25 g, 0.649 mmol), **실시예 A1** (0.163 g, 0.649 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.038 g, 0.032 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고 110℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc 및 10% aq KF로 처리하고 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 여액을 EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 10% aq KF, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘을 얻었다 (80 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.58-8.57 (m, 2 H), 8.40 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.04 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 312.1 (M+H⁺).

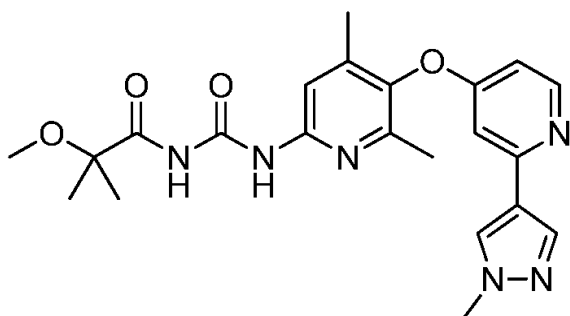
[0827]

MeOH (20 mL) 내 2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)-4-((6-니트로피리딘-3-일)옥시)피리딘 (0.08 g, 0.257 mmol)의 용액을 10% Pd/C (50% w/w 물, 2.73 mg, 0.001 mmol)로 처리하고 밤새 수소화하였다 (1 atm). 고체를 규조토를 통한 여과를 통해 제거하고, 따뜻한 MeOH로 세척하고 여액을 건조까지 농축시켜 5-((2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민을 얻었다 (50 mg, 69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 6.51 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.02 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 282.1 (M+H⁺).

[0828]

디옥산 (2 mL) 내 **실시예 B16** (0.072 g, 0.355 mmol) 및 5-((2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-아민 (0.05 g, 0.178 mmol)의 용액을 1-메틸피롤리딘 (0.037 mL, 0.355 mmol)로 처리하고 80℃에서 밤새 가열하였다. 부가적 **실시예 B16** (0.040 g)를 부가하였다. 상기 혼합물을 80℃에서 4 h 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 물, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 얻었다 (28 mg, 37%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.81 (br s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.02 (br s, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.21 (s,

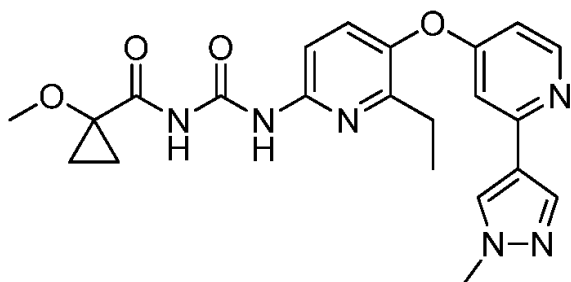
3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 425.2 ($M+H^+$).



[0829]

[0830]

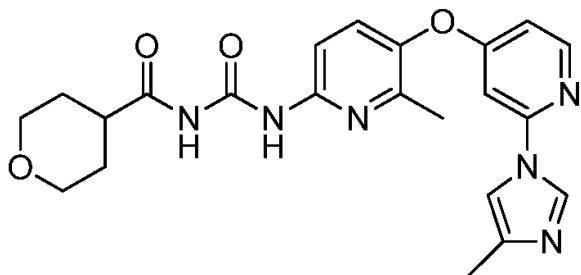
실시예 140: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 A25** (100 mg, 0.339 mmol), N-메틸피롤리딘 (29 mg, 0.339 mmol) 및 **실시예 B16** (0.150 g, 0.745 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 얻었다 (82 mg, 53%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.70 (br s, 1 H), 10.06 (br s, 1 H), 8.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.88-7.72 (br m, 1 H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.53 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 439.2 ($M+H^+$).



[0831]

[0832]

실시예 141: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 A17** (100 mg, 0.339 mmol), N-메틸피롤리딘 (29 mg, 0.339 mmol) 및 **실시예 B18** (148 mg, 0.745 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/Hex)를 통해 정제하여 N-((6-에틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-1-메톡시시클로프로판카복사미드를 얻었다 (51 mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.88 (br s, 1 H), 10.39 (br s, 1 H), 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.94-7.84 (br m, 1 H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 2.59 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.24 (m, 4 H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($M+H^+$).

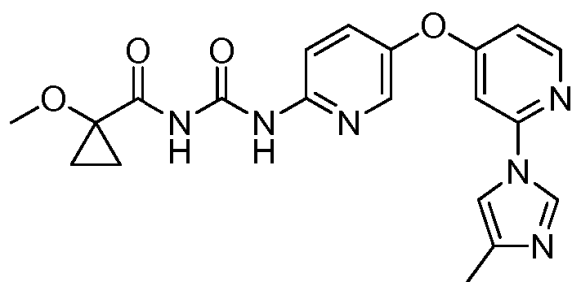


[0833]

[0834]

실시예 142: DCM (10 mL) 내 테트라하이드로피란-4-카복시산 (0.150 g, 1.153 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이

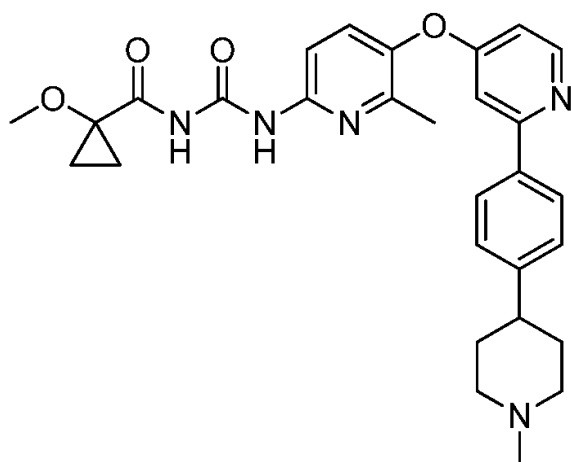
트 (0.200 g, 1.576 mmol) 이후 촉매적 DMF로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 건조까지 농축시켰다. 잔사를 DCM 내에 용해시키고 (10 mL), 실버 시아네이트 (0.300 g, 2.002 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, **실시예 A26** (0.150 g, 0.533 mmol) 및 촉매적 피리딘으로 처리하고 부가적 1 h 동안 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (84 mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.02 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.21 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($M+H^+$).



[0835]

[0836]

실시예 143: 디옥산 (5 mL) 내 **실시예 B18** (0.174 g, 0.875 mmol), **실시예 A21** (0.15 g, 0.438 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (0.1 mL, 0.962 mmol)의 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/ H_2O)를 통해 추가로 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 얻었다 (35 mg, 20%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.87 (br s, 1 H), 10.44 (br s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.06 (br s, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.14 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.24 (br s, 4 H); MS (ESI) m/z : 409.2 ($M+H^+$).

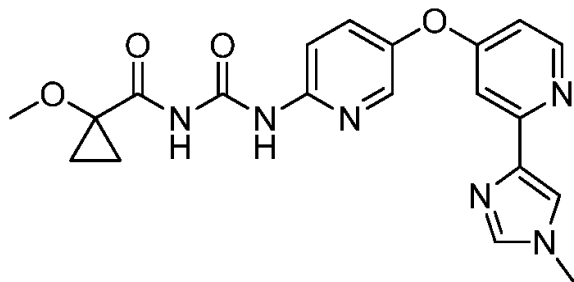


[0837]

[0838]

실시예 144: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B18** (0.106 g, 0.534 mmol), **실시예 A24** (0.10 g, 0.267 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (0.056 mL, 0.534 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 1N NaOH로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 1N NaOH, 이후 식염수로 세척하고,

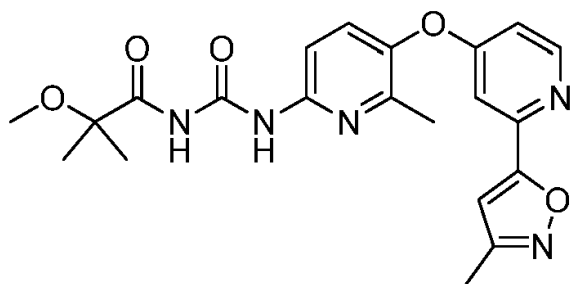
Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/DCM/NH₄OH)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 추가로 정제하였다. 순수한 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고 결과로서 얻어진 수성 잔사를 1N NaOH로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 얻었다 (35 mg, 25%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.87 (br s, 1 H), 10.41 (br s, 1 H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.01-7.86 (m, 3 H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.77 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.89-2.83 (m, 2 H), 2.50-2.48 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.01-1.91 (m, 2 H), 1.77-1.59 (m, 4 H), 1.23 (br s, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 516.3 (M+H⁺).



[0839]

[0840]

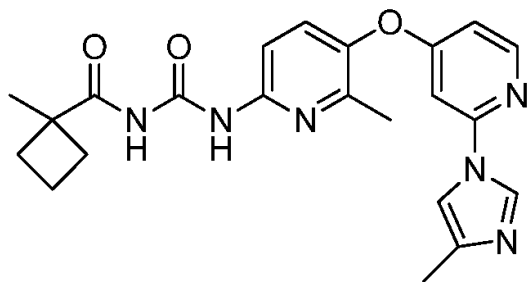
실시예 145: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 B18** (0.149 g, 0.748 mmol), **실시예 A22** (0.1 g, 0.374 mmol) 및 1-메틸피롤리딘 (0.078 mL, 0.748 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 1N NaOH로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 1N NaOH, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/DCM/NH₄OH)를 통해 정제하여 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 얻었다 (95 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.86 (br s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 1.23 (br s, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 409.2 (M+H⁺).



[0841]

[0842]

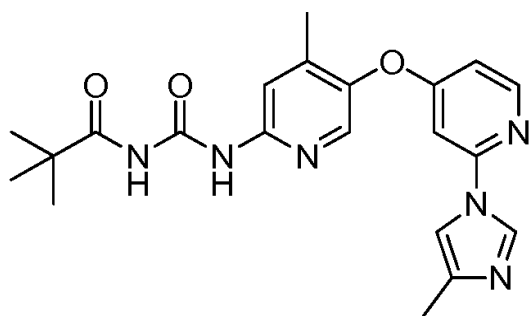
실시예 146: 디옥산 (3 mL) 내 **실시예 B16** (0.100 g, 0.496 mmol), **실시예 A7** (0.07 g, 0.248 mmol) 및 DBU (3.74 μL, 0.025 mmol)의 혼합물을 65℃에서 16 h 동안 가열하고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 조합시키고 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-메톡시-2-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 얻었다 (58 mg, 55%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.79 (br s, 1 H), 10.15 (br s, 1 H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.88 (br s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.98-6.97 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 426.2 (M+H⁺).



[0843]

[0844]

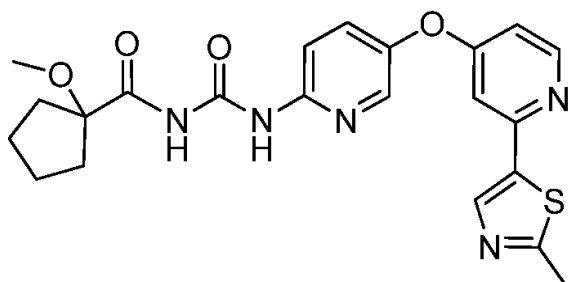
실시예 147: DCM (20 mL) 내 **실시예 B19** (0.600 g, 5.26 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.600 g, 4.73 mmol) 이후 촉매적 DMF로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실버 시아네이트 (1.200 g, 8.01 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, **실시예 A26** (0.200 g, 0.711 mmol) 및 촉매적 피리딘 (1 방울)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 고체를 여과를 통해 제거하고, DCM 및 THF로 세척하고 여액을 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(EtOAc/DCM)를 통해 정제하여 1-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로부탄카복사미드를 얻었다 (64 mg, 21%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.13 (s, 1 H), 10.57 (s, 1 H), 8.65 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1 H), 2.39 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.20 (br s, 3 H), 1.88 (m, 3 H), 1.69 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 421.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0845]

[0846]

실시예 148: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.041 g, 0.403 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.035 mL, 0.403 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75°C에서 3 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, DCM (3 mL) 내 **실시예 A27** (0.081 g, 0.202 mmol) 및 TEA (0.084 mL, 0.605 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물로 처리하고, DCM로 추출하고 (2x) 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하여 N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 얻었다 (31 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.19 (s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 8.39 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 5.8, 2.2$ Hz, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 409.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

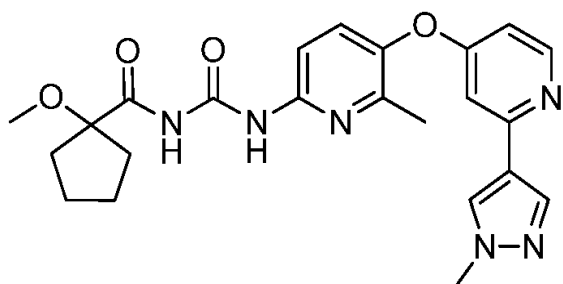


[0847]

[0848]

실시예 149: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B23** (0.190 g, 0.835 mmol), **실시예 A13** (0.095 g, 0.334 mmol) 및 DBU

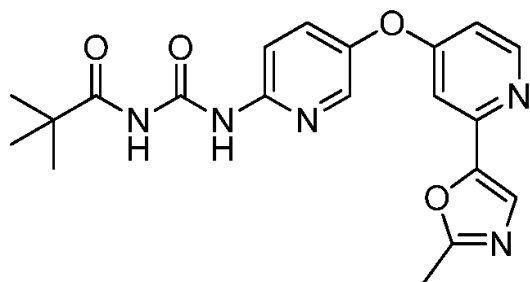
(10.07 μ L, 0.067 mmol)의 혼합물을 60°C에서 16 h 동안 가열하고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (73 mg, 48%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.85 (br s, 1 H), 10.39 (br s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 1.92 (d, J = 6.9 Hz, 4 H), 1.68-1.66 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 454.2 (M+H⁺).



[0849]

[0850]

실시예 150: 디옥산 (3 mL) 내 **실시예 B23** (0.202 g, 0.889 mmol), **실시예 A6** (0.1 g, 0.355 mmol) 및 DBU (10.72 μ L, 0.071 mmol)의 혼합물을 70°C에서 4 h 동안 가열하고, 건조까지 농축시키고 역-상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (85 mg, 53%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.90 (br s, 1 H), 10.30 (br s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.97-1.88 (m, 4 H), 1.66 (s, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 451.2 (M+H⁺).

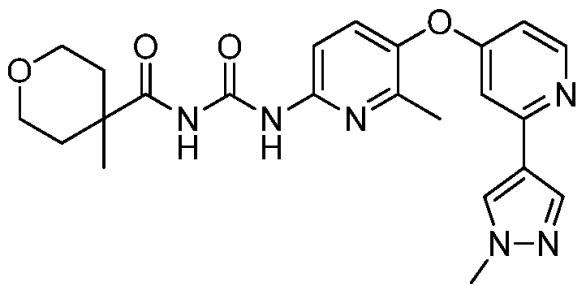


[0851]

[0852]

실시예 151: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (57 mg, 0.559 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (71 mg, 0.559 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80°C까지 45분 동안 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 DIEA (207 mg, 1.603 mmol) 및 **실시예 A28** (100 mg, 0.373 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO₃, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 추가로 역-상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였고; 유기층을 감압 하에서 제거하고 수층 잔사를 포화 NaHCO₃로 처리하고 실온에서 방치하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고, 물로 세척하고 건조시켜 N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 얻었다 (67 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.24 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.46 (s,

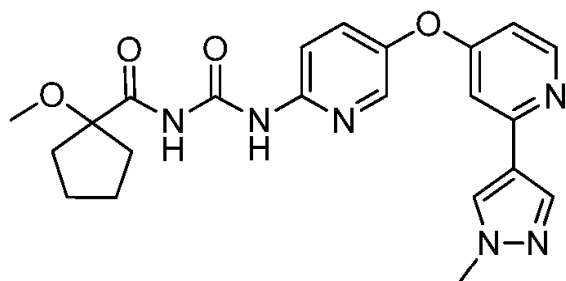
3 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) m/z : 396.2 ($M+H^+$).



[0853]

[0854]

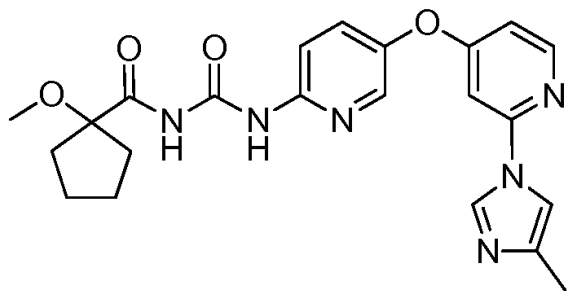
실시예 152: DCE (60 mL) 내 **실시예 B24** (3.44 g, 24.0 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (3.05 g, 24.0 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 45분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (90 mL) 내 DIEA (9.30 g, 72 mmol) 및 **실시예 A6** (4.50 g, 16.0 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고 (100 mL), 포화 NaHCO_3 (100 mL), 이후 식염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시켰다. 결과로서 얻어진 발포물을 MeCN (75 mL)로 처리하고 10분 동안 초음파처리하였다. 슬러리를 MeCN (25 mL)로 희석하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, MeCN로 세척하고 (2 x 15 mL), 및 진공에서 건조시켰다. 고체를 미세하게 분쇄하고 (막자사발과 막자) 및 이후 MeCN로 분쇄하고 (75 mL), 여과에 의해 수집하고, MeCN로 세척하고 (2 x 30 mL) 및 80℃에서 진공 하에서 건조시키고 4-메틸-N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 제공하였다 (4.74 g, 64%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.15 (s, 1 H), 10.53 (br s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.94-7.89 (br m, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.66 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H), 1.27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 451.2 ($M+H^+$).



[0855]

[0856]

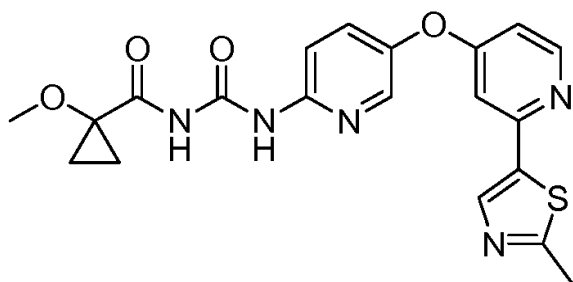
실시예 153: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B23** (0.213 g, 0.935 mmol), **실시예 A2** (0.1 g, 0.374 mmol) 및 DBU (0.011 g, 0.075 mmol)의 혼합물을 70℃에서 4 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고 역상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/ H_2O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (90 mg, 55%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.84 (s, 1 H), 10.38 (br s, 1 H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26-8.25 (m, 2 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 1.92 (d, J = 6.9 Hz, 4 H), 1.67-1.65 (m, 4 H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($M+H^+$).



[0857]

[0858]

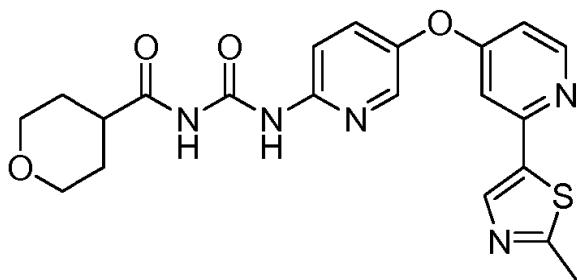
실시예 154: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B23** (0.213 g, 0.935 mmol), **실시예 A21** (0.1 g, 0.374 mmol) 및 DBU (0.011 g, 0.075 mmol)의 혼합물을 65°C에서 20 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (128 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.85 (s, 1 H), 10.39 (br s, 1 H), 8.40 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.93 (m, 4 H), 1.66 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 437.2 (M+H⁺).



[0859]

[0860]

실시예 155: 디옥산 (5 mL) 내 **실시예 B18** (0.210 g, 1.055 mmol), **실시예 A13** (0.150 g, 0.528 mmol), 및 N-메틸피롤리딘 (0.027 mL, 0.264 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/EtOAc)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MeCN로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 1-메톡시-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로프로판카복사미드를 얻었다 (80 mg, 36%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.88 (br s, 1 H), 10.44 (br s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 1.23 (s, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 426.1 (M+H⁺).

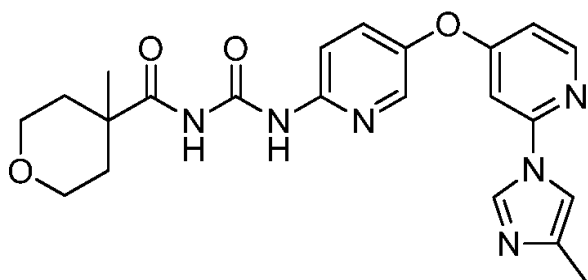


[0861]

[0862]

실시예 156: 디옥산 (15 mL) 내 **실시예 B5** (0.596 g, 4.61 mmol)의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (0.820 mL, 9.69 mmol)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반시키고, 이후 80°C까지 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고, **실시예 A13** (0.200 g, 0.703 mmol), 피리딘 (0.120 mL, 1.481 mmol) 및 THF (5 mL)로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 건조까지 농축시키고, 잔사를 MeCN

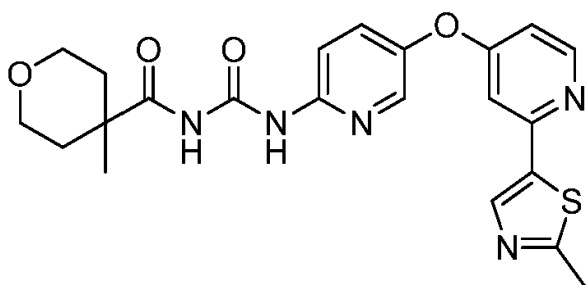
내에 현탁시키고 초음파처리하고, 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고, 물 내에 현탁시키고, 15분 동안 교반시키고, 이후 다시 여과를 통해 수집하였다. 상기 고체를 MTBE로 처리하고, 1 h 동안 교반시키고 이후 여과를 통해 수집하여 N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (110 mg, 33%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.06 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.88 (m, 2 H), 3.34-3.25 (m, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.62-1.59 (m, 2 H); MS (ESI) m/z : 440.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[0863]

[0864]

실시예 157: DCE (2 mL) 내 **실시예 B24** (80 mg, 0.561 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (71 mg, 0.561 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80°C까지 45분 동안 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 DIEA (208 mg, 1.609 mmol) 및 **실시예 A21** (100 mg, 0.374 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/ H_2O)를 통해 정제하였다. 순수한 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고 수층 잔사 포화 NaHCO_3 로 처리하였다. 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 4-메틸-N-((5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (53 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.22 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.68-3.61 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 1.27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

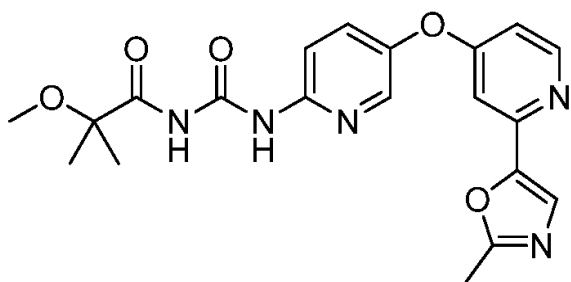


[0865]

[0866]

실시예 158: DCE (2 mL) 내 **실시예 B24** (76 mg, 0.528 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (67 mg, 0.528 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80°C까지 45분 동안 데웠다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 DIEA (195 mg, 1.512 mmol) 및 **실시예 A13** (100 mg, 0.352 mmol)의 용액에 한방울씩 부가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/ H_2O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 정제 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고, 수층 잔사를 포화 NaHCO_3 로 처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하고 건조시켜 4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸티아졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (102 mg, 63%). ^1H

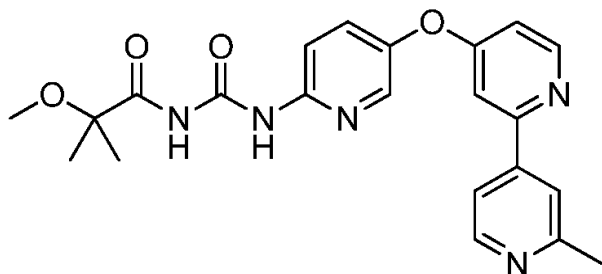
NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.22 (s, 1 H), 10.57-10.54 (br s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.29 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.08-2.04 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 1.27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 454.2 ($M+H^+$).



[0867]

[0868]

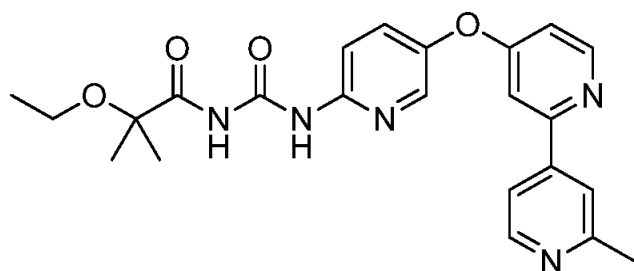
실시예 159: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 B16** (0.100 g, 0.497 mmol), **실시예 A28** (61 mg, 0.226 mmol) 및 N-메틸피롤리딘 (19 mg, 0.226 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 처리하고, 포화 NaHCO_3 , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA을 갖는 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$)를 통해 정제하였다. 조합시킨 정제 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고 수층 잔사를 포화 NaHCO_3 로 처리하고 EtOAc(3x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 얻었다 (22 mg, 22%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.84 (s, 1 H), 10.31 (br s, 1 H), 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30-8.29 (m, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 412.2 ($M+H^+$).



[0869]

[0870]

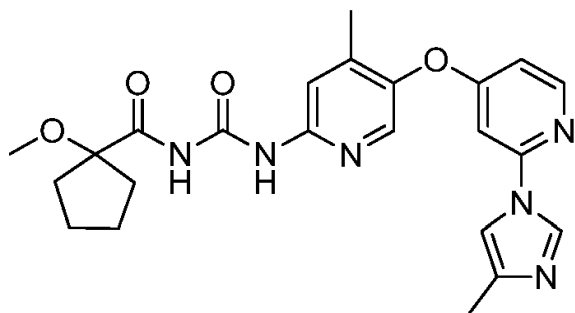
실시예 160: 디옥산 (2 mL) 내 **실시예 B16** (0.108 g, 0.539 mmol) 및 **실시예 A16** (0.1 g, 0.359 mmol)의 용액을 피리딘 (0.2 mL, 2.473 mmol) 내 1-메틸피롤리딘 (0.05 mL, 0.476 mmol)의 용액으로 처리하고, 60℃에서 밤새, 이후 80℃에서 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 50% 포화 NaHCO_3 로 처리하고, EtOAc로 추출하였다 (4x). 조합시킨 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 Hex로 처리하고, 초음파처리하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 2-메톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 얻었다 (87 mg, 57%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.82 (br s, 1 H), 10.21 (br s, 1 H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.79-7.78 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H); MS (ESI) m/z : 422.2 ($M+H^+$).



[0871]

[0872]

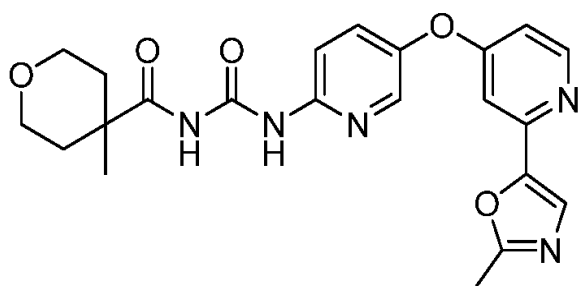
실시예 161: 디옥산 (5 mL) 내 **실시예 B21** (0.290 g, 1.347 mmol) 및 **실시예 A16** (0.25 g, 0.898 mmol)의 용액을 피리딘 (0.5 mL, 6.18 mmol) 내 1-메틸피롤리딘 (0.15 mL, 1.427 mmol)의 용액으로 처리하고, 60℃에서 밤새, 이후 80℃ 4 h 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 50% 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc로 추출하고 (4x) 조합시킨 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하였다. 상기 물질을 MTBE 내에 용해시키고, 같은 부피의 Hex로 처리하고, 냉장고 내에 2 일 동안 배치하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 2-에톡시-2-메틸-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 얻었다 (41 mg, 10%). ¹H NMR (400 MHz, 아세톤-d₆): δ 10.99 (br s, 1 H), 9.15 (br s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80-7.78 (m, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.60 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.49 (s, 6 H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: 436.2 (M+H⁺).



[0873]

[0874]

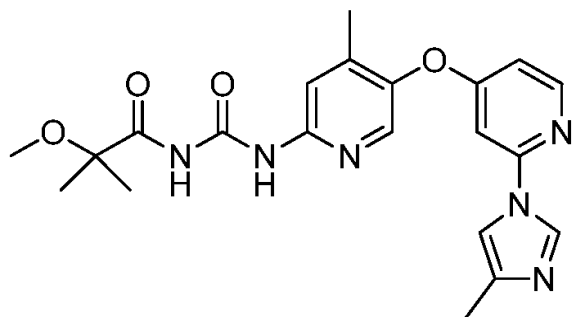
실시예 162: 디옥산 (3 mL) 내 **실시예 B23** (0.121 g, 0.533 mmol), **실시예 A27** (0.075 g, 0.267 mmol) 및 DBU (4.02 μL, 0.027 mmol)의 혼합물을 55℃에서 밤새 가열하고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (36 mg, 30%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.78 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.95-1.91 (m, 4 H), 1.68-1.64 (m, 4 H); MS (ESI) m/z: 451.2 (M+H⁺).



[0875]

[0876]

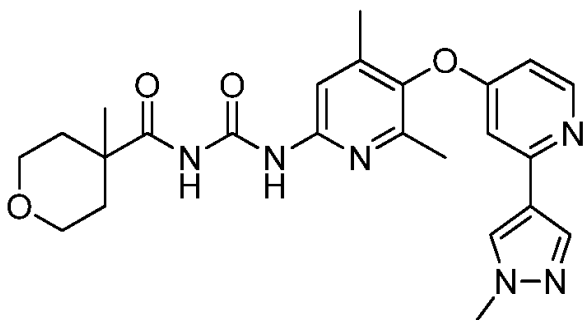
실시예 163: DCE (2 mL) 내 **실시예 B24** (72 mg, 0.503 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (64 mg, 0.503 mmol)로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반시키고, 이후 80℃에서 45분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (2 mL) 내 DIEA (186 mg, 1.443 mmol) 및 **실시예 A28** (90 mg, 0.335 mmol)의 용액에 한 방울씩 부가하고 실온에서 4 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA을 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 정제 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고 수층 잔사를 포화 NaHCO₃로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 4-메틸-N-((5-((2-(2-메틸옥사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (55 mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.24 (s, 1 H), 10.57 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 2. Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.67-3.62 (m, 2 H), 3.48-3.41 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.07-2.02 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 438.2 (M+H⁺).



[0877]

[0878]

실시예 164: 디옥산 (4 mL) 내 **실시예 B16** (0.114 g, 0.569 mmol), **실시예 A27** (0.08 g, 0.284 mmol) 및 DBU (4.29 μL, 0.028 mmol)의 혼합물을 60℃에서 4 h 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA을 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 2-메톡시-2-메틸-N-((4-메틸-5-((2-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)프로판아미드를 얻었다 (83 mg, 69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.76 (s, 1 H), 10.20 (very br s, 1 H), 8.39 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 7.63 (t, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.13 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 1.35 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 425.2 (M+H⁺).

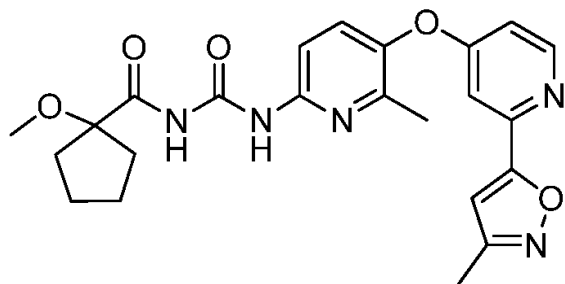


[0879]

[0880]

실시예 165: DCE (1 mL) 내 **실시예 B24** (49 mg, 0.343 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (47 mg, 0.370 mmol)로 처리하고, 80℃에서 45분 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고, THF (3 mL) 내 **실시예 A25** (78 mg, 0.264 mmol) 및 TEA (107 mg, 1.056 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-

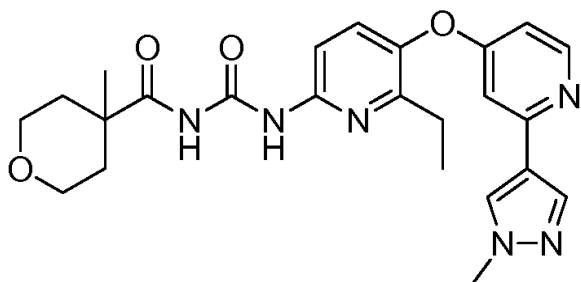
상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 유기층을 감압 하에서 제거하고 수층 잔사를 포화 NaHCO₃로 처리하고, 실온에서 방치하고 결과로서 얻어진 고체를 여과를 통해 수집하여 N-((4,6-디메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (21 mg, 17%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.15 (s, 1 H), 10.51 (br s, 1 H), 8.33 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.85 (br s, 1 H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.68-3.62 (m, 2 H), 3.46-3.39 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.05 (m, 2 H), 1.52-1.44 (m, 2 H), 1.26 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*: 465.3 (M+H⁺).



[0881]

[0882]

실시예 166: THF (3 mL) 내 **실시예 B23** (0.091 g, 0.399 mmol), **실시예 A7** (0.045 g, 0.159 mmol) 및 N-메틸피롤리딘 (4.07 mg, 0.048 mmol)의 혼합물을 55°C에서 24 h 동안 가열하고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 1-메톡시-N-((6-메틸-5-((2-(3-메틸이소사졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (40 mg, 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.81 (br s, 1 H), 10.33 (br s, 1 H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.89 (br s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.99-6.96 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.95-1.90 (m, 4 H), 1.68-1.63 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z*: 452.2 (M+H⁺).

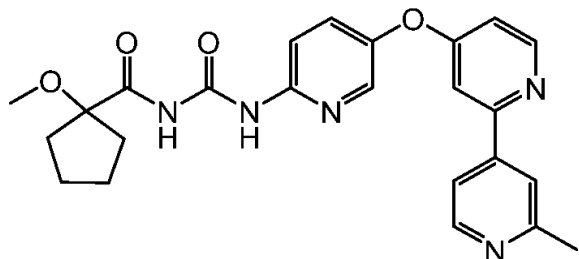


[0883]

[0884]

실시예 167: DCE (2 mL) 내 **실시예 B24** (79 mg, 0.550 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (75 mg, 0.593 mmol)로 처리하고, 80°C에서 45분 동안 가열하고, 이후 실온까지 냉각시키고, THF (4 mL) 내 **실시예 A17** (125 mg, 0.423 mmol) 및 TEA (171 mg, 1.693 mmol)의 용액으로 처리하고 실온에서 3 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 포화 NaHCO₃, 이후 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/H₂O)를 통해 정제하였다. 조합시킨 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축시키고 수층 잔사를 포화 NaHCO₃로 처리하고 EtOAc(2x)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 N-((6-메틸-5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-4-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 얻었다 (63 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1 H), 10.52 (br s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.93 (br d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.68-3.62

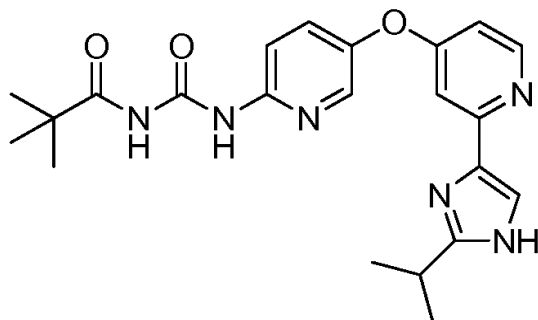
(m, 2 H), 3.48-3.40 (m, 2 H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.08-2.02 (m, 2 H), 1.54-1.46 (m, 2 H), 1.27 (s, 3 H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z : 465.3 ($M+H^+$).



[0885]

[0886]

실시예 168: 실시예 166와 유사한 절차를 사용하여, 실시예 B23 (0.13 g, 0.575 mmol), 실시예 A11 (0.08 g, 0.29 mmol) 및 1-메틸 피롤리딘 (0.012 g, 0.14 mmol)를 THF (3 mL) 내 조합시키고 1-메톡시-N-((5-((2'-메틸-[2,4'-바이피리딘]-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)시클로펜탄카복사미드를 얻었다 (60 mg, 47%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.86 (s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.80-7.78 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 1.94-1.92 (m, 4 H), 1.67-1.65 (m, 4 H); MS (ESI) m/z : 448.2 ($M+H^+$).



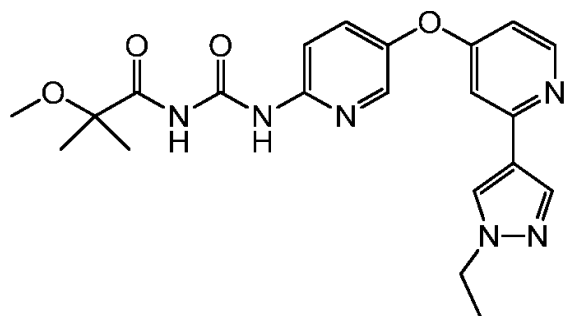
[0887]

[0888]

실시예 169: THF (20 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (1 g, 9.89 mmol)의 -78℃ 용액을 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 내 1.0N, 11.86 mL, 11.86 mmol)로 한방울씩 처리하고, 30 분 동안 교반시키고, THF (5 mL) 내 이소프로페닐 클로로포르메이트 (1.43 g, 11.86 mmol)의 용액으로 한방울씩 처리하고, 실온까지 데우고 1 h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 로 처리하고, EtOAc (2x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 포화 NH_4Cl , 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조까지 농축시켜 프로프-1-엔-2-일 피발로일카바메이트 (1.94 g, 106%)을 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0889]

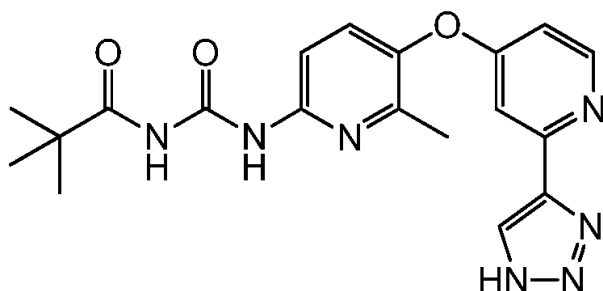
디옥산 (5 mL) 내 실시예 A29 (150 mg, 0.508 mmol), N-메틸피롤리딘 (86 mg, 1.016 mmol) 및 프로프-1-엔-2-일 피발로일카바메이트 (282 mL, 1.524 mmol)의 혼합물을 80℃에서 4 일 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$, 이후 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역-상 실리카겔 크로마토그래피 (0.1% TFA를 갖는 MeCN/ H_2O)를 통해 정제하였다. 분획을 감압 하에서 농축시키고, 수층 잔사를 포화 $NaHCO_3$ 로 중화하고 결과로서 얻어진 침전물을 여과를 통해 수집하여 N-((5-((2-(2-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 얻었다 (24 mg, 11%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.95 (s, 1 H), 11.24 (s, 1 H), 10.44 (br s, 1 H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.28 (m, 1 H), 8.10 (br d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 8.9, 3.3 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.06 (s, 6 H), 1.21 (s, 9 H). MS (ESI) m/z : 423.2 ($M+H^+$).



[0890]

[0891]

실시예 170: 디옥산 (4 mL) 및 H₂O (1 mL) 내 **실시예 C5** (0.12 g, 0.33 mmol), 1-에틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (80 mg, 0.36 mmol) 및 K₂CO₃ (0.14 g, 0.99 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, Pd(PPh₃)₄ (0.040 g, 0.034 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)를 통해 정제하여 N-((5-((2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 얻었다 (40 mg, 28%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.82 (s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.02 (br s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.75 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.36 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 425.2 (M+H⁺).



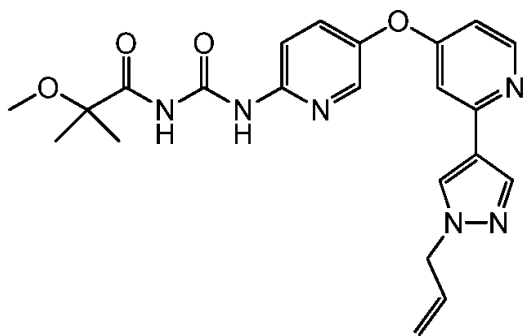
[0892]

[0893]

실시예 171: DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (0.052 g, 0.517 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (0.027 mL, 0.314 mmol)로 처리하고, 실온에서 1 h 동안 교반시키고, 이후 75℃에서 2시간 동안 가열하고 실온까지 냉각시켰다. 이 혼합물에 DCM (3 mL) 내 **실시예 A30** (0.12 g, 0.314 mmol), TEA (0.044 mL, 0.314 mmol)의 용액을 부가하고 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 1h 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 물 (30 mL) 및 DCM (20 mL)로 희석하였다. 수층을 분리하고 DCM (20 mL)로 추출하였다. 조합시킨 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 농축시켜 (4-(4-((2-메틸-6-(3-피발로일우레이도)피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸 피발레이트 (0.16 g, 100%)을 무색 발포물로서 얻었고 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 510.3 (M+H⁺).

[0894]

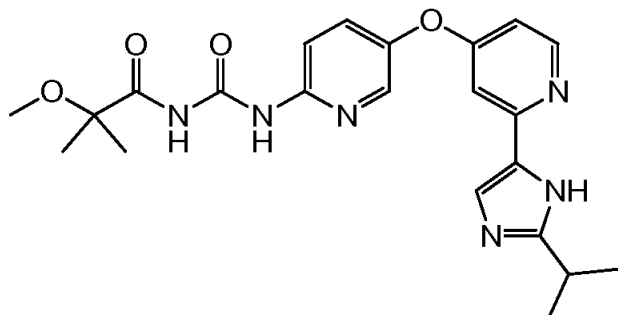
MeOH (5 mL) 내 (4-(4-((2-메틸-6-(3-피발로일우레이도)피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)메틸 피발레이트 (0.16 g, 0.314 mmol) 및 TEA (0.175 mL, 1.256 mmol)의 용액을 40 ℃에서 ~40 h 동안 교반시켰다. 용매를 건조까지 증발시키고 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(MeOH/DCM)에 의해 정제하고, MeCN/H₂O로부터 동결건조시키고 N-((5-((2-(1H-1,2,3-트리아졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)-6-메틸피리딘-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 얻었다 (62 mg, 50%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.18 (s, 1 H), 10.40 (br s, 1 H), 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.23 (br s, 1 H), 7.93 (br s, 1 H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.35 (br s, 1 H), 6.90 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 396.2 (M+H⁺).



[0895]

[0896]

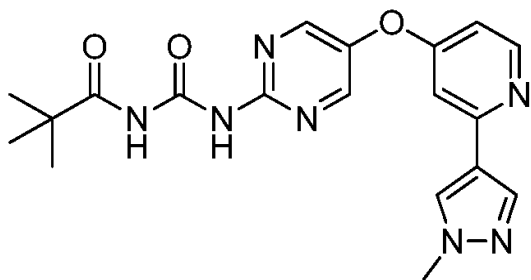
실시예 172: 디옥산 (4 mL) 및 H₂O (1 mL) 내 **실시예 C5** (0.12 g, 0.33 mmol), 1-알릴-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 (0.085 g, 0.36 mmol) 및 K₂CO₃ (0.14 g, 0.99 mmol)의 혼합물을 Ar로 살포하고, Pd(PPh₃)₄ (0.040 g, 0.034 mmol)로 처리하고, 다시 Ar로 살포하고 90℃에서 밤새 가열하였다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 포화 NaHCO₃로 처리하고, EtOAc(3x)로 추출하고 조합시킨 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 건조까지 농축시키고 역상 실리카겔 크로마토그래피 (MeCN/H₂O (0.1% TFA))를 통해 정제하여 N-((5-((2-((1-알릴-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 얻었다 (22 mg, 14.6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.83 (s, 1 H), 10.21 (br s, 1 H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.02 (m, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 4.77 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 437.2 (M+H⁺).



[0897]

[0898]

실시예 173: 디옥산 (5 mL) 내 **실시예 A29** (358 mg, 1.212 mmol), N-메틸피롤리딘 (206 mg, 2.424 mmol) 및 **실시예 B16** (859mg, 1.524 mmol)의 혼합물을 80 ℃까지 24 h 동안 가열하고, EtOAc로 희석하고 (40 mL) 및 포화 NaHCO₃ 용액 (40 mL) 및 식염수 (40 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 감압에서 증발시키고, 역상 실리카겔 크로마토그래피 (MeCN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하였다. 정제된 수성 분획을 조합시키고 포화 NaHCO₃ (5 mL)로 처리하였다. 결과로서 얻어진 혼합물을 10분 동안 초음파처리하였다. 회색 침전물을 여과에 의해 수집하고 80 ℃에서 밤새 진공에서 건조시켜 N-((5-((2-((2-이소프로필-1H-이미다졸-5-일)피리딘-4-일)옥시)피리딘-2-일)카바모일)-2-메톡시-2-메틸프로판아미드를 제공하였다 (203 mg, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.96 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H), 10.23 (v br s, 1 H), 8.35 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.08-7.96 (m, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.76 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.94 (m, 1 H), 1.35 (s, 6 H), 1.21 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z*: 439.2 (M+H⁺).



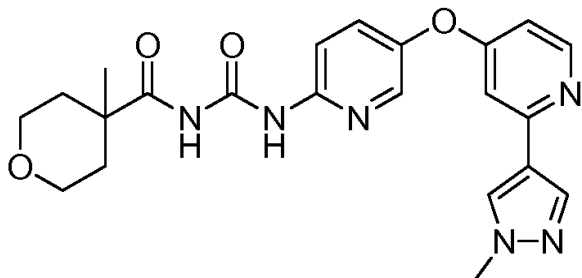
[0899]

[0900]

실시예 174: DCE (2 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 (76 mg, 0.755 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (96 mg, 0.755 mmol)로 한방울씩 처리하고 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 5분 동안 및 80 °C에서 45분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고 디옥산 (3 mL) 내 DIEA (293 mg, 2.264 mmol) 및 **실시예 A31** (135 mg, 0.503 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반시키고, EtOAc로 희석하고 (40 mL), 및 포화 NaHCO₃ (40 mL) 및 식염수 (40 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 및 감압에서 증발시켰다. 잔류 발포물을 역상 실리카겔 크로마토그래피 (MeCN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하였다. 정제된 수성 분획을 조합시키고, 부분적으로 농축시키고 포화 NaHCO₃로 처리하였다 (5 mL). 결과로서 얻어진 우유상 현탁액을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 25 mL). 조합시킨 추출물을 식염수로 세척하고 (25 mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압에서 증발시켜 백색 고체를 얻었다. 고체를 MTBE (10 mL)로 분쇄하고, 여과에 의해 수집하고, MTBE (2 x 2 mL)로 세척하고 진공 하에서 80 °C에서 건조시키고 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리미딘-2-일)카바모일)피발아미드를 제공하였다 (115 mg, 57%).

[0901]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.24 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H), 8.72 (s, 2 H), 8.39 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z*: 396.2 (M+H⁺).

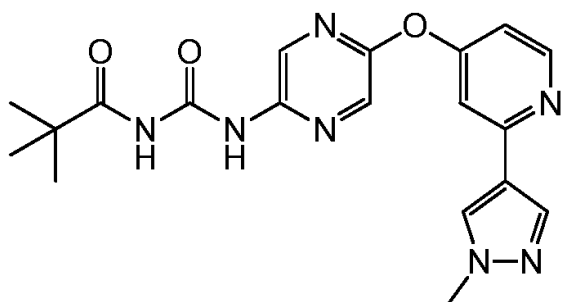


[0902]

[0903]

실시예 175: DCE (2 mL) 내 **실시예 B24** (161 mg, 1.122 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드 (142 mg, 1.122 mmol)로 한방울씩 처리하고 결과로서 얻어진 혼합물을 실온에서 5분 동안 및 80 °C에서 45분 동안 교반시켰다. 상기 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 디옥산 (4 mL) 내 DIEA (435 mg, 3.37 mmol) 및 **실시예 A2** (200 mg, 0.748 mmol)의 용액에 한방울씩 추가하고, 실온에서 18 h 동안 교반시켰다. EtOAc (30 mL) 및 포화 NaHCO₃ (20 mL)를 추가하였다. 유기 상을 분리하고, 식염수로 세척하고 (20 mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압에서 증발시켰다. 잔류 발포물을 역상 실리카겔 크로마토그래피 (MeCN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하였다. 정제된 수성 분획을 조합시키고, 농축시키고 포화 NaHCO₃로 처리하였다 (5 mL). 결과로서 얻어진 우유상 현탁액을 EtOAc로 추출하였다 (2 x 30 mL). 조합시킨 추출물을 식염수로 세척하고 (30 mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압에서 증발시켜 오일성 발포물을 얻었다. 발포물을 MeCN (3 mL) 내에 용해시키고, 물로 희석하고 (5 mL), 동결 및 건조시켜 4-메틸-N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피리미딘-2-일)카바모일)테트라하이드로-2H-피란-4-카복사미드를 백색 고체로서 제공하였다 (154 mg, 46%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.21 (s, 1 H), 10.55 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.70 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.68-3.62 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H),

1.27 (s, 3 H); MS (ESI) m/z : 437.2 ($M+H^+$).



[0904]

[0905]

실시예 176: DCE (3 mL) 내 2,2,2-트리메틸아세트아미드 0.068 g, 0.67 mmol)의 혼합물을 옥살릴 클로라이드 (0.117 mL, 1.342 mmol)로 처리하고, 70 °C에서 16 h 동안 교반시키고, 및 건조까지 농축시켰다. DCM (3 mL) 내 **실시예 A32** (0.09 g, 0.335 mmol) 및 TEA (0.140 mL, 1.006 mmol)의 용액을 부가하고 상기 혼합물을 실온에서 1 h 동안 교반시켰다. 용매를 건조까지 증발시켰다. 잔사를 순차적으로 역상 실리카겔 크로마토그래피 (MeCN/H₂O (0.1% TFA))에 의해 정제하고, 이후 다시 실리카겔 크로마토그래피 (MeOH/DCM)에 의해 정제하고, MeCN/물로부터 동결건조시키고 N-((5-((2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)카바모일)피발아미드를 백색 고체로서 제공하였다 (38 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.27 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H), 8.90 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.21 (s, 9 H).

[0906]

다음 어세이는 식 I의 특정 화합물이 효소 어세이에서 c-FMS 키나제, c-KIT 키나제, 또는 PDGFRβ 키나제의 키나제 활성을 저해하고 또한 M-NFS-60 및 THP-1 세포주에서 c-FMS 키나제의 활성을 저해함을 나타낸다. 식 I의 특정 화합물의 생체 내 평가는 또한 약동력학 모델에서 c-FMS의 저해를 나타낸다. 활성의 추가적 입증은 전경골 이식 모델, U-251 또는 GL-261 신경교종 모델에서, 또는 MDA-MB-231 유방암 이종인식 모델에서 입증될 수 있다.

[0907]

μFMS 키나제 (서열 식별 번호 1) 어세이

[0908]

피루베이트 키나제/락테이트 탈수소효소 시스템을 사용한 커플링을 통해 기질로서 ATP 및 폴리 E4Y을 사용한 FMS 키나제 반응으로부터 비포스포릴화 c-FMS 키나제의 활성을 ADP의 생성 이후에 결정하였다 (예를 들면, Schindler *et al.* Science (2000) 289: 1938-1942). 이 어세이에서, NADH의 산화 (따라서 A340nm에서 감소)를 계속적으로 분광법으로 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물 (100 μL)는 0.2 % 옥틸-글루코시드 및 1% DMSO를 함유하는 90 mM Tris 완충제, pH 7.5 내 FMS (Millipore로부터 구입) (10 nM), 폴리E4Y (1 mg/mL), MgCl₂ (10 mM), 피루베이트 키나제 (4 단위), 락테이트 탈수소효소 (0.7 단위), 포스포에놀 피루베이트 (1 mM), NADH (0.28 mM) 및 ATP (500 μM)을 함유하였다. 상기 반응 혼합물과 일련의 희석된 시험 화합물을 혼합함에 의해 상기 저해 반응을 시작하였다. 340 nm에서의 흡수를 계속적으로 4 시간 동안 30 °C에서 Synergy 2 플레이트 판독기 상에서 모니터링하였다. 상기 반응 속도를 3 내지 4 h 시간 프레임을 사용하여 계산하였다. 대조구 (즉 시험 화합물의 부재하)의 반응속도와 반응 속도의 비교에 의해 퍼센트 저해를 얻었다. IC₅₀ 값을 GraphPad Prism 소프트웨어 패키지에서 실행된 바와 같은 소프트웨어 일상절차를 사용하여 저해제 농도의 범위에서 결정되는 퍼센트 저해 값의 시리즈로부터 계산하였다.

[0909] 스크리닝을 위해 사용된 uFMS 키나제 서열 (Y538-말단) (서열 식별 번호 1)

YKYKQKPKYQ	VRWKIIESYE	GNSYTFIDPT	QLPYNEKWEF
	PRNNLQFGKT	LGAGAFGKV	EATAFGLGKE
	DAVLKVAVKM	LKSTAHADK	EALMSELKIM
	NLLGACTHGG	PVLVITEYCC	YGDLLNFLRR
	KAEAMLGPSL	SPGQDPEGGV	DYKNIHLEKK
	YVRRDSGFSS	QGVDTYVEMR	PVSTSSNDSF
	RPLELRDLLH	FSSQVAQGMA	FLASKNCIHR
	DVAARNVLLT	NGHVAKIGDF	GLARDIMNDS
	NYIVKGNARL	PVKWMAPESE	FDCVYTVQSD
VWSYGILLWE	IFSLGLNPYP	GILVNSKFYK	LVKDGQYMAQ
	PAFAPKNIYS	IMQACWALEP	THRPTFQQIC
	SFLQEQAQED	RRERDYTNLP	SSSRSGSGSGS
	SEHLTCCEQG	DIAQPLLQPN	SSSELEEES
			NYQFC

[0910]

[0911] uKit 키나제 (서열 식별 번호 2) 어레이

[0912] 비포스포릴화 c-KIT 키나제 (uKit, 서열 식별 번호 2)의 활성을 피루베이트 키나제/락테이트 탈수소효소 시스템을 사용한 커플링을 통해 기질로서 ATP 및 폴리 E4Y를 사용한 KIT 키나제 반응으로부터 ADP의 생성 이후에 결정하였다 (예를 들면, Schindler *et al.* Science (2000) 289: 1938-1942). 이 어레이에서, NADH의 산화 (따라서 A340nm에서 감소)를 계속적으로 분광법으로 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물 (100 μ l)는 0.2 % 옥틸-글루코시드 및 1% DMSO를 함유하는 90 mM Tris 완충제, pH 7.5 내 비포스포릴화 키트 (12 nM), 폴리E4Y (1 mg/mL), $MgCl_2$ (10 mM), 피루베이트 키나제 (4 단위), 락테이트 탈수소효소 (0.7 단위), 포스포에놀 피루베이트 (1 mM), 및 NADH (0.28 mM) 및 ATP (2000 μ M)를 함유하였다. 상기 반응 혼합물과 일련의 희석된 시험 화합물을 혼합함에 의해 상기 저해 반응을 시작하였다. 340 nm에서의 흡수를 계속적으로 4 시간 동안 30 $^{\circ}$ C에서 Synergy 2 플레이트 판독기 상에서 모니터링하였다 (BioTech). 3 내지 4 h 시간 프레임 근처 반응 속도를 % 저해를 계산하기 위해 사용하고, 이로부터 IC_{50} 값을 생성하였다.

[0913] 스크리닝을 위해 사용된 uKit N-말단 GST 융합을 갖는 uKit (서열 식별 번호 2)

LGYWKIKGLV	QPTRLLLEYL	EEKYEEHLYE	RDEGDKWRNK
	KFELGLEFPN	LPYYIDGDVK	LTQSMAIRY
	IADKHNLGG	CPKERAISM	LEGAVDIRYG
	ETLKVDFLSK	LPEMLKMFED	RLCHKTYLNG
	DHVTHPDFML	YDALDVVLYM	DPMCLDAFPK
	LVCFKKRIEA	IPQIDKYLKS	SKYIWPLQGW
	PKSDLVPRHN	QTSLYKKAGS	AAAVLEENLY
	FQGTYYKYLQK	PMYEVQWKVV	EEINGNNYVY
	IDPTQLPYDH	KWEFPRNRLS	FGKTLGAGAF
	LIKSDAAMTV	AVKMLKPSAH	LTEREALMSE
	LKVLSYLGNH	MNIVNLLGAC	TIGGPTLVIT
	EYCCYGDLLN	FLRRKRDSFI	CSKQEDHAEA
	ESSCSDSTNE	YMDMKPGVSY	VVPTKADKRR
			SVRIGSYIER
DVTPAIMEDD	ELALDLEDLL	SFSYQVAKGM	AFLASKNCIH
	RDLAARNILL	THGRITKICD	FGLARDIKND
	SNYVVKGNAR	LPVKWMAPE	IFNCVYTFESD
	LFSLGSSPYP	GMPVDSKFYK	MIKEGFRMLS
	PEHAPAEMYD	IMKTCWDADP	LKRPTFKQIV
			QLIEKQISES
	TNHIYSNLAN	CSPNRQKPVV	DHSVRINSVG
	STASSSQPLL	VHDDV	

[0914]

[0915] 비포스포릴화 PDGFR β (uPDGFR β) 키나제 (서열 식별 번호 3) 어레이

[0916] 비포스포릴화 PDGFR β 키나제 (uPDGFR β , 서열 식별 번호 3)의 활성을 피루베이트 키나제/락테이트 탈수소효소 시스템을 사용한 커플링을 통해 기질로서 ATP 및 폴리 E4Y를 사용한 키나제 반응으로부터 ADP의 생성 이후에 결정하였다 (예를 들면, Schindler *et al.* Science (2000) 289: 1938-1942).. 이 어레이에서, NADH의 산화 (따라서 A340nm에서 감소)를 계속적으로 분광법으로 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물 (100 μ L)는 pH 7.5에서 0.2% 옥틸-글루코시드 및 1% DMSO를 함유하는 90 mM Tris 완충제 내 PDGFR β (DeCode, 15.7 nM), 폴리E4Y (2.5 mg/mL), MgCl₂ (10 mM), 피루베이트 키나제 (4 단위), 락테이트 탈수소효소 (0.7 단위), 포스포에놀 피루베이트 (1 mM) 및 NADH (0.28 mM) 및 ATP (500 μ M)을 함유하였다. 상기 반응 혼합물과 일련의 희석된 시험 화합물을 혼합함에 의해 상기 저해 반응을 시작하였다. 340 nm에서의 흡수를 계속적으로 4 h 동안 30 °C에서 Polarstar Optima 또는 Synergy 2 플레이트 판독기 상에서 모니터링하였다. 반응 속도를 1.5 내지 2.5 h 시간 프레임을 사용하여 계산하였다. 대조구의 반응속도와 반응 속도의 비교에 의해 (즉 시험 화합물이 없음) 퍼센트 저해를 얻었다. IC₅₀ 값을 GraphPad Prism 소프트웨어 패키지에서 실행된 바와 같은 소프트웨어 일상절차를 사용하여 저해제 농도의 범위에서 결정되는 퍼센트 저해 값의 시리즈로부터 계산하였다.

[0917] 스크리닝을 위해 사용된 uPDGFR β 키나제 서열 (잔기 557-1106) (서열 식별 번호 3)

QKKP RYEIRW KVIE SVSSDG HEYI YVDPMQ LPYDSTWELP
RDQLVLGRTL GSGAFGQVVE ATAHGLSHSQ ATMKVAVKML
KSTARSSKQ ALMSELKIMS HLGPLNVVN LLGACTKGGP
IYIITEYCRY GDLVDYLHRN KHTFLQHHSD KRRPPSAELY
SNALPVGLPL PSHVSLTGE SDGGYMDMSK DESVDYVPML
DMKGDVKYAD IESSNYMAPY DNYVPSAPER TCRAT LINES
PVLSYMDLVG FSYQVANGME FLASKNCVHR DLAARNVLIC
EGKLVKICDF GLARDIMRDS NYISKGSTFL PLKWMAPESI
FNSLYTTLS D VWSFGILLWE IFTLGGTPYP ELPMPNEQFYN
AIKRGYRMAQ PAHASDEIYE IMQKCWEEKF EIRPPFSQLV
LLLERLLGEG YKKKYQQVDE EFLRSDHPAI LRSQARLPGF
HGLRSPLDTS SVLYTAVQPN EGDNDYIIPPL PDPKPEVADE
GPLEGSPSLA SSTLNEVNTS STISCDSPLP PQDEPEPEPQ
LELQVEPEPE LEQLPDSGCP APRAEAEDSF

[0918]

[0919] 위에서 기술된 효소 프로토콜을 사용하고, 식 I의 화합물은 표 1에서 아래에 나타낸 바와 같이 uFMS 키나제, uKit 키나제, 또는 uPDGFR β 키나제의 키나제 활성을 측정하는 어세이에서 저해제인 것으로 나타났다.

표 1

c-FMS 키나제, c-KIT 키나제, 또는 PDGFR β 키나제의 효소 어세이에서 식 1a의 화합물의 활성.

실시예	uFMS	uKit	uPDGFRb
1	++++	NT	+++
2	++++	++++	+++
3	++++	++++	++++
4	++++	++	++
5	++++	NT	+++
6	++++	+	+
7	+++	+	+
8	+++	NT	+
9	++++	+++	++
10	++++	+	+
11	++++	++++	+++
12	++++	+++	++
13	++++	++++	+++
14	++++	NT	++
15	+++	NT	+
16	++++	+++	+++
17	+++	++	+
18	++++	++	++
19	++++	+++	+++
20	+++	NT	+
21	+++	NT	+
22	++++	+++	++
23	++++	+	+
24	++++	++	+
25	+++	NT	+
26	++++	++	++

[0920]

27	+	+	+
28	++	+	+
29	+++	+	+
30	++	+	+
31	++++	++++	++++
32	++++	++++	+++
33	++++	++	+++
34	++++	++	++
35	++++	++	+++
36	++++	++	++
37	++++	+++	+++
38	++++	+++	++++
39	++++	+	+
40	++++	++	++
41	++++	+	+
42	++++	++	++
43	++++	+++	++
44	++++	+	+
45	++++	+++	+++
46	++++	+++	++
47	++++	++++	+++
48	++++	++++	NT
49	+++	+	+
50	++	+	NT
51	++++	++	+
52	++++	++	+
53	+++	++	+
54	++++	++	+
55	++++	+	+
56	++++	+	+
57	++++	+	+
58	++++	+	+

[0921]

59	+++	++	NT
60	++++	+	+
61	++++	+	+
62	++++	++++	++++
63	++++	++	++
64	++++	++++	+++
65	++++	++++	++
66	++++	++	+
67	++++	++++	+++
68	++++	++	++
69	++++	++	++
70	++++	+	++
71	++++	+	+
72	++++	+	++
73	++++	+	++
74	++++	++++	+++
75	++++	++	++
76	++++	+	+
77	++++	++	+
78	++++	++	+
79	+++	+	+
80	++++	++	NT
81	+++	+	+
82	++	+	+
83	++++	+	+
84	++++	++	++
85	+++	+	+
86	++++	+	+
87	++++	++	++
88	++++	+++	++
89	+++	+	+
90	+++	+	+

[0922]

91	++++	+++	++
92	++++	++	++
93	+++	+	+
94	++++	+	+
95	+++	+	+
96	+++	+	+
97	+++	++	+
98	++	+	+
99	++++	+	++
100	++++	+++	+
101	++++	++	++++
102	++++	++	++
103	+++	+	++
104	++++	+	+
105	++++	++	++
106	++++	++	+
107	+++	+	+
108	+++	+	+
109	++++	++	++
110	+++	+	+
111	++++	++	NT
112	++++	++	NT
113	++++	+	+
114	++++	+++	NT
115	+++	+	NT
116	++++	+++	+++
117	++++	+++	++
118	++++	+++	++
119	++++	++	+
120	++++	+	+
121	++++	++	NT
122	+++	+	NT

[0923]

123	++++	++	++
124	++++	+	+
125	++++	+	+
126	++++	++	+++
127	++++	++	++
128	++	+	NT
129	+++	+	NT
130	+++	+	+
131	++++	+	+
132	++++	+	++
133	++++	+++	NT
134	+++	+	+
135	+++	+	+
136	++	+	+
137	+++	+	+
138	++	+	+
139	++	+	+
140	++++	+++	++
141	+++	+	+
142	+++	++	NT
143	+++	++	NT
144	++++	++	NT
145	+++	+	+
146	++++	+	++
147	++++	+	+
148	++++	+++	+
149	++++	++	++
150	++++	+++	++
151	++++	+	+
152	++++	+	+
153	++++	+++	+++
154	++++	+	++

[0924]

155	++++	++	+
156	+++	++	+
157	+++	++	++
158	+++	+	++
159	+++	+	+
160	++++	+	+
161	++++	+	+
162	++++	+++	++
163	+++	++	+
164	++++	+	+
165	++++	++	+++
166	++++	++	++
167	+++	+	+
168	++++	++	++
169	++++	+	+
170	++++	++	+
171	++++	+	+
172	++++	++	+
173	+++	+	+
174	+++	++	+
175	++++	++	++
176	+++	+	+

NT: 시험되지 않음; +: $IC_{50} > 1 \text{ uM}$; ++: $0.1 \text{ uM} < IC_{50} \leq 1 \text{ uM}$; +++: $0.01 \text{ uM} < IC_{50}$

$\leq 0.1 \text{ uM}$; ++++: $IC_{50} \leq 0.01 \text{ uM}$

[0925]

[0926]

M-NFS-60 세포 배양

[0927]

M-NFS-60 세포 (카탈로그 #CRL-1838)를 American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA)로부터 얻었다. 간단히, 세포를 37 °C, 5%CO₂, 및 95% 습도에서 10% 특성화된 태아 소혈청 (Invitrogen, Carlsbad, CA), 0.05 mM 2-머캅토에탄올, 및 20 ng/mL 마우스 재조합 마크로파지 콜로니 자극 인자 (M-CSF)로 보충된 RPMI 1640 배지 내 현탁액 내에 배양하였다. 세포를 포화에 도달할 때까지 증식하도록 방치하고 이 지점에서 세포를 어세이 용도를 위해 하위배양 또는 수확하였다.

[0928]

M-NFS-60 세포 증식 어세이

[0929]

시험 화합물의 일련의 희석액을 384-웰 흑색 투명한 바닥 플레이트 (Corning, Corning, NY) 내로 분배하였다. 2500 세포를 웰당 50 μL 완전 성장 매체 내에서 부가하였다. 플레이트를 67 h 동안 37 °C, 5%CO₂, 및 95% 습도에서 배양하였다. 배양 기간의 말기에 PBS 내 레자주린 (Sigma, St. Louis, MO)의 440 μM 용액 10 μL 를 각각의 웰에 부가하고 부가적 5 h 동안 37 °C, 5% CO₂, 및 95% 습도에서 배양하였다. 플레이트를 Synergy2 판독기 (Biotek, Winooski, VT) 상에서 540nm의 여기 및 600 nm의 방출을 사용하여 판독하였다. IC₅₀ 값을 GraphPad Prism 소프트웨어 패키지에서 실행된 바와 같은 소프트웨어 일상절차를 사용하여 저해제 농도의 범위에서 결정되는 퍼센트 저해 값의 시리즈로부터 계산하였다.

[0930]

THP-1 세포 배양

- [0931] THP-1 세포 (카탈로그 #TIB-202)를 ATCC로부터 얻었다. 간단히, 세포를 37도씨, 5% CO₂, 95% 습도에서 10% 특성화된 태아 소혈청, 1% 소듐 피루베이트, 1% 페니실린-스트렙토마이신-글루타민 (PSG) 및 55uM 2-머캅토에탄올 (Invitrogen, Carlsbad, CA)로 보충된 RPMI 1640 내에서 배양시켰다. 세포를 70-95% 콘플루언시에 도달할 때까지 증식하도록 방치하였고 이 지점에서 세포를 어세이 용도를 위해 하위배양 또는 수확하였다.
- [0932] **포스포-FMS ELISA 어세이**
- [0933] 시험 화합물의 일련의 희석액을 96 웰 흑색 투명한 바닥 플레이트 (Corning, Corning, NY)에서 어세이 매체 (10% 특성화된 태아 소혈청로 보충된 RPMI 1640) 내 1:100 희석하였다. 별도의 96 웰 흑색 투명한 바닥 플레이트에서, 150,000 THP-1 세포를 어세이 매체 내 100 μ L 내 웰당 부가하였다. 50 마이크로미터의 희석 화합물을 이후 세포에 부가하였다. 플레이트를 4 시간 동안 37도씨, 5% CO₂, 95% 습도에서 배양하였다. 배양 기간의 말기에, 세포를 어세이 매체 내 재조합 인간 M-CSF (카탈로그 #216-MC, R & D Systems, Minneapolis, MN)의 100 nM 용액 50 μ L로 자극하고 플레이트를 5 분 동안 37도씨, 5% CO₂, 95% 습도에서 배양하였다. 용해물을 제조하고 제조자에 의해 기술된 바와 같이 포스포-FMS ELISA (카탈로그 #DYC3268, R & D Systems, Minneapolis, MN)을 수행하기 위해 사용하였다. GraphPad Prism을 사용하여 ELISA 어세이로부터 생성된 데이터로부터 얻은 IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [0934] **용골세포 타르테이트-저항성 산 포스파타제 어세이**
- [0935] 시험 화합물의 일련의 희석액을 384-웰 흑색 투명한 바닥 플레이트 (Nalge Nunc International, Rochester, NY) 내로 분배하였다. 화합물을 10% 특성화된 태아 소혈청 (Invitrogen, Carlsbad, CA)로 보충된 DMEM 매체의 부가에 의해 희석하였다. 희석 화합물을 384-웰 흑색 투명한 바닥 플레이트로 이동시켰다. 2500 용골세포 전구체 (Lonza, Walkersville, MD)를 핵 인자 카파-베타 리간드의 수용체 활성화제 (RANKL) 및 M-CSF (R&D Systems, Minneapolis, MN)을 함유하는 성장 매체 내 웰당 부가하였다. 플레이트를 7-14 일 동안 37도씨, 5% CO₂, 및 95% 습도에서 배양하고 용골세포 전구체의 분화를 허용하였다. 배양 기간의 말기에, 각각의 웰으로부터 10 μ L의 상청액을 투명한 384-웰 플레이트로 이동시켰다. 샘플 내 타르테이트-저항성 산 포스파타제 활성 상청액을 산 포스파타제 어세이 키트 (Sigma, St. Louis, MO)을 사용하여 결정하였다. 흡광도를 550 nm에서 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 데이터를 Prism 소프트웨어 (Graphpad, San Diego, CA)을 사용하여 분석하여 IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [0936] 식 I의 화합물은 표 2에서 나타난 바와 같이 위에서 기술된 하나 이상의 세포 어세이에서 기능적 저해제로 입증되었다.

표 2

M-NFS-60, THP-1 및 용골세포 세포 대 식 I의 화합물의 저해 효과

실시예	M-NFS-60 세포 증식	용골 세포 어세이	THP-1 세포 내 pFMS 저해
1	++++	++++	++++
2	++++	++++	++++
3	++++	++++	++++
4	++++	++++	+++
5	++++	++++	NT
6	+++	++++	++++
7	++	+++	+++
8	+++	+++	+++
9	++++	++++	++++
10	+++	++++	++++
11	++++	++++	+++
12	++++	++++	+++
13	++++	++++	++++
14	++++	+++	NT
15	+++	+++	+++
16	++++	++++	++++
17	+++	+++	+++
18	++++	++++	++++
19	++++	++++	++++
20	+	NT	NT
21	++	NT	NT
22	+++	++++	NT
23	+++	++++	++++
24	+++	++++	++++
25	++	NT	NT

[0937]

26	++++	++++	+++
27	+	NT	NT
28	+	NT	NT
29	++	NT	NT
30	+	NT	NT
31	++++	++++	+++
32	+++	++++	++++
33	+++	++++	+++
34	+++	++++	+++
35	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++
37	+++	++	NT
38	+++	+++	+++
39	+++	+++	+++
40	+++	++++	++++
41	+++	++++	++++
42	+++	++++	++++
43	+++	+++	+++
44	+++	++++	++++
45	+++	++++	++++
46	+++	NT	NT
47	+++	+++	+++
48	+++	+++	++++
49	+	++	++
50	+	NT	NT
51	+++	++++	++++
52	++++	++++	++++
53	+++	++++	++++
54	++++	++++	++++
55	++++	++++	+++
56	++++	+++	++++
57	+++	++++	++++

[0938]

58	+++	++++	+++
59	+++	NT	NT
60	+++	+++	++++
61	+++	++++	++++
62	++++	++++	NT
63	++++	++++	NT
64	++++	+++	NT
65	++++	++++	NT
66	+++	++++	++++
67	++++	++++	NT
68	+++	++++	NT
69	++++	+++	+++
70	+++	++++	+++
71	+++	++++	+++
72	+++	++++	++++
73	+++	++++	++++
74	++++	+++	NT
75	++++	++++	++++
76	+++	+++	++++
77	++++	++++	++++
78	++++	++++	++++
79	+++	++++	++++
80	++++	+++	++++
81	+++	+++	+++
82	+	++	NT
83	+++	+++	++
84	++++	++++	++++
85	++	+++	NT
86	++++	+++	++++
87	++++	++++	NT
88	++++	++++	NT
89	+++	+++	NT

[0939]

90	+	+++	NT
91	++++	++++	++++
92	++++	++++	++++
93	+++	++++	++++
94	+++	+++	NT
95	++	+++	NT
96	+	++	NT
97	+++	+++	+++
98	+	++	NT
99	+++	+++	++++
100	+++	++++	NT
101	++++	+++	NT
102	++++	+++	NT
103	+++	+++	++++
104	++++	++++	++++
105	+++	++++	NT
106	++++	++++	NT
107	++	+++	+++
108	+	+++	NT
109	++++	+++	NT
110	++	+++	NT
111	++++	++++	NT
112	++	+++	NT
113	+++	++++	+++
114	+++	++++	NT
115	++	+++	NT
116	+++	+++	NT
117	+++	+++	NT
118	+++	+++	NT
119	+++	+++	+++
120	+++	+++	+++
121	+++	++++	NT

[0940]

122	++	+++	NT
123	+++	++++	+++
124	+++	+++	+++
125	++	++++	+++
126	+++	++++	+++
127	+++	++++	+++
128	+	++	NT
129	++	+++	NT
130	+++	+++	++++
131	+++	+++	++++
132	+++	++++	++++
133	++++	+++	NT
134	++	+++	NT
135	+++	++++	+++
136	++	++	NT
137	++	+++	NT
138	++	+++	NT
139	++	+++	NT
140	++++	+++	++++
141	++	+++	NT
142	++	+++	NT
143	++	+++	NT
144	++++	++++	NT
145	++++	++++	++++
146	++++	+++	+++
147	+++	+++	NT
148	++++	+++	NT
149	+++	+++	NT
150	++++	+++	NT
151	++++	++++	++++
152	++++	+++	+++
153	++++	++++	NT

[0941]

154	+++	+++	+++
155	+++	+++	NT
156	++	+++	NT
157	++	+++	NT
158	+++	+++	+++
159	+++	+++	++++
160	++++	+++	++++
161	+++	+++	+++
162	++++	+++	NT
163	+++	+++	NT
164	++++	+++	++++
165	+++	+++	+++
166	+++	+++	NT
167	++	++	+++
168	+++	+++	NT
169	+++	+++	++++
170	++++	++++	+++
171	+++	+++	+++
172	+++	++++	++++
173	+++	+++	++++
174	+++	+++	+++
175	+++	+++	+++
176	+	+++	+++

NT: 시험되지 않음; +: $IC_{50} > 1 \mu M$; ++: $0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$; +++: $0.01 \mu M < IC_{50}$

$\leq 0.1 \mu M$; ++++: $IC_{50} \leq 0.01 \mu M$

[0943] c-FMS 마우스 비장 약동력학 모델 내 cFOS mRNA 생성의 분석

[0942] 식 I의 화합물에 의한 FMS 활성의 생체 내 조절을 검사하기 위해, 암컷 DBA/1 마우스로부터의 비장 샘플을 수집하고 cFOS mRNA의 M-CSF 자극된 생성에 대해 분석하였다. 간단히, 6-7주령 암컷 Taconic DBA/1B0 J Bom Tac 마우스를 비히클 또는 화합물의 단일 경구 투여량으로 처리하였다 (강제로). 혈장 및 비장 샘플을 네 개의 마우스로부터 투여후 각각 2, 4, 6, 8, 12, 18, 및 24 시간 시점에서 수집하였다. 마취 15분전, 모든 마우스를 M-CSF의 $1 \mu g$ ($100 \mu L$ 고정 부피)로 IV 주사하였다. M-CSF, 재조합 마우스 마크로파지 콜로니 자극 인자 (36.4 kDa 호모이량체, $\geq 98\%$ 순도)를 Gibco로부터 얻었다. 이 실험에서 수행된 모든 절차를 National Institutes of Health (NIH)의 모든 법, 규칙 및 가이드라인에 따라 수행하였다. 비장 추출물 내 cFOS mRNA 수준을 Life Technologies로부터의 정량적 역전사효소 PCR 키트를 사용하여 결정하였다. FMS 저해제의 혈장 수준을 질량 분광계 분석에 의해 결정하였다. FMS 저해의 정도는 비히클과 비교하여 처리된 동물의 비장 샘플에서 cFOS mRNA 수준에서 관찰된 양의 감소와 비례하였다.

[0945] 이 모델에서, 실시예 6, 10, 55, 99, 120, 123, 130, 152, 및 160는 30 mg/kg 투여 8h 후 $\geq 50\%$ 의 저해 cFOS mRNA 수준이 얻어졌다.

[0946] 암 골 전이의 PC-3 전경골 이식 모델

[0947] 식 I의 화합물의 생체 내 항암 활성을 평가하기 위해, 상기 PC-3 M-luc 전경골 주사액의 모델 골 침윤 모델을 사용한다. 간단히, PC-3 M-luc 세포를 Xenogen Corporation (Caliper Life Sciences)로부터 얻고 $37^{\circ}C$ 에서 $5\%CO_2$ 대기 내 10% 태아 소혈청, 1% 페니실린-스트렙토마이신-글루타민, 1% 비-필수 아미노 산, 및 1% MEM 비타

민으로 보충된 L-글루타민 (세포 Gro® #10-045-CV)로 변형된 MEM 매체를 사용하여 증식시킨다. 6-7주령 수컷 누드 마우스 (Cr1:NU-Foxn1nu)를 Charles River Laboratories로부터 얻는다. 시험 마우스를 고정 28-게이지 니들로 인슐린 시스템을 사용하여 1×10^6 세포/마우스 (0.1mL)로 데이 0에 전경골로 이식한다. 니들을 니들의 경사면이 무릎 및 발목 사이의 대략 중간에 도달할 때까지 경골 및 종아리뼈 사이의 발목에 삽입한다. 치료를 데이 0에 시작한다. 동물을 연구 동안 일일 2회 경구 강제투여에 의해 투여한다. 이 실험에서 수행된 모든 절차를 National Institutes of Health (NIH)의 모든 법, 규칙 및 가이드라인에 따라 수행된다. 원발성 종양이 크기가 약 800 mg에 도달했을 때, 생체 외 마이크로-CT를 다음 세팅을 사용하여 GE RS150 작은 동물 마이크로-CT 스캐너를 사용하여 종양 보유 고정 뒷다리 샘플 상에서 수행한다:

- [0948] X-선 튜브 전압 = 70kVp
- [0949] X-선 튜브 전류 = 25 mA
- [0950] 노출 시간 = 20ms
- [0951] 프레임의 수 = 500
- [0952] 프레임 사이의 각도 증가 = 0.4o
- [0953] 프레임당 평균수 = 2
- [0954] 획득 방법 = Parker
- [0955] 이미지를 이후 고해상도에서 (100 미크론;동위원소) 재구성한다. 등위면 부피 번역을 뒷다리에서 손상을 기술하기 위해 사용한다. 일정한 역치를 상이한 해부학적 부위 및 샘플 사이의 등위면의 일관된 표현을 생성하기 위해 사용한다. 오른쪽 뒷다리에서의 손상을 다음에 의해 정의된 바와 같은 손상 크기의 정량 평가에 기초하여 0, 1, 2, 3, 또는 4의 값을 매긴다:
- [0956] 0: 정상 골
- [0957] 1: 최소 손상. 등위면의 일부 거칠어짐. 겉보기 골 재흡수의 작은 면적.
- [0958] 2: 약간. 더 많은 손상. 등위면이 상당한 거칠어짐. 겉보기 완전 두께 손상.
- [0959] 3: 보통. 더 큰 및 더 많은 완전 두께 손상.
- [0960] 4: 현저. 많은, 큰, 완전 두께 손상. 남은 구조의 상당한 왜곡. 현저한 골 손실.
- [0961] 마우스 내 U251 뇌실 내 이식
- [0962] 분별된, 국소화된 헤드 방사선과 조합하여 식 I의 화합물의 생체 내 항암 활성을 평가하기 위해, 암컷 이계교배된 nu/nu 마우스에서 정위 U251-luc (Luc) 인간 신경교종 암종 모델이 사용된다. 간단히, U251 세포는 ATCC로부터 얻고 루시페라제 발현으로 변형된다. 이들을 10% FBS 및 1% PSG로 보충된 RPMI 1640 배지 내 배양시킨다. 성장 환경은 5% CO₂ 대기 37°C에서 배양기 내에서 유지한다. 암컷 Harlan 누드 마우스 (Hsd:AthymicNude-Fox1nu) 8-9 주령은 이 연구에서 사용된다. 시험 동물은 U251-luc (LucmCherry) 세포와 함께 두개강내로 이식한다. 간단히, 동물은 5mg/kg 카프로펜으로 피하로 주사하고 공기 내 2% 이소플루란을 사용하여 마취한다. 상기 동물은 이후 정위방법 프레임 (ASL Instruments, Inc.) 내에 고정하고 홀을 2mm 오른쪽 측면, 관상 봉합에 대해 1mm 내부에 드릴링한다. 상기 세포 현탁액 (습식 얼음 상에 저장된)는 철저히 혼합하고 50 μ l 시스템 내로 넣는다. 시스템 니들을 와서 홀로 모으고 및 뇌 내로 3mm 낮추고 및 1mm 수축하고 상기 세포 현탁액의 침적을 위한 "저장소"를 형성한다. 10 μ l의 상기 세포 현탁액 (1×10^6 세포/마우스)는 이후 뇌 조직 내로 천천히 주사한다. 종양 진행은 IVIS 50 광학 영상화 시스템 (Xenogen, Alameda, CA)을 사용하는 수행된 생체 내 생체발광 영상화로 추적한다. 생체발광 이미지를 종양 부담 추정을 위한 주기적 간격에서 획득한다. 이 실험에서 수행된 모든 절차는 National Institutes of Health (NIH)의 모든 법, 규칙 및 가이드라인에 따라 수행한다. 실험에서 모든 그룹에 대한 평균 뇌 생체발광 신호가 $\sim 1.3 \times 10^9$ 포톤/sec (대표적으로 9 일 이식 후)일 때 치료는 시작한다. 모든 마우스는 매일 5 연속 일 동안 RadSource RS-2000 방사선조사장치로부터 2Gy의 방사선을 받는다. 부가적으로, 마우스는 경구 강제투여에 의해 투여되거나 또는 임의로 꼬리 정맥 주사액에 의해 공-투여된 베바시주마브와 함께 시험 화합물을 받는다. 생체발광 이미지를 종양 부담 추정을 위해 이식후 8, 10, 14, 17, 21, 22, 24, 28 및 35일에 일반적으로 획득한다. 각각의 측정에 대해, 각각의 마우스는 150mg/kg D-Luciferin

(Promega)로 피하로 주사하고 주사 10 분 후 영상화한다. 이미지는 Living Image (Xenogen, Alameda, CA) 소프트웨어를 사용하여 분석한다. 뇌 내 BLI 신호는 고정 면적 ROI로 계산하여 종양 부담을 추정한다. 각각의 그룹에 대한 평균 BLI 신호는 비히클 대조구와 비교하여 치료적인 이익을 결정한다. 28 일 후 제 1 방사선 치료 마우스는 혈액 및 뇌 수집을 위해 이산화탄소에 과노출을 통해 안락사시킨다. 말단 심장 천공을 통해 전혈을 수집하고 EDTA Microtainer® 튜브 내로 배치한다. 뇌는 절개하고 10% 중성 완충된 포르말린 내로 배치한다.

[0963] **GL261 두개강내 이식 모델**

[0964] 식 I의 화합물의 생체 내 항암 활성을 평가하기 위해, GL261-luc2 쥐 신경교종의 두개강내 이식이 사용된다. 간단히 GL261-luc2 세포는 Caliper Life Sciences, Inc로부터 얻고 10% FBS 및 1% PSG로 보충된 Dulbecco의 변형된 Eagle 매체 (DMEM) 내에서 증식시킨다. 성장 환경은 5% CO₂ 대기로 37°C에서 배양기 내에서 유지한다. 증식 이후, 세포를 혈청-없는 배지를 사용하여 세포는 제-교반시켜 1x10⁸ 세포/mL의 농도를 발생시킨다. Jackson Labs로부터의 6-7주령 암컷 C57BL/6J-Tyrc-2J/J는 두개강내로 GL261-luc2 세포와 함께 데이 0에 이식한다. 무균 외과적 이식을 위해, 동물은 5mg/kg 카프로펜으로 피하로 주사하고, 공기 내 2% 이소플루란을 사용하여 마취한다. 상기 동물은 이후 정위방법 프레임 (ASI Instruments, Inc.) 내에 고정하고 홀은 2mm 오른쪽 측면, 관상 봉합에 대해 1mm 내부 드릴링한다. 상기 세포 현탁액 (습식 얼음 상에 저장된)는 철저히 혼합하고 50 µl 시스템 내로 넣는다. 시스템 니들을 와서 홀로 모으고 및 뇌 내로 3mm 낮추고 및 1mm 수축하고 상기 세포 현탁액의 침적을 위한 "저장소"를 형성한다. 10 µL의 상기 세포 현탁액 (1x10⁶ 세포/마우스)는 이후 뇌 조직 내로 천천히 주사한다. 종양 진행은 IVIS 50 광학 영상화 시스템 (Xenogen, Alameda, CA)을 사용하는 수행된 생체 내 생체발광 영상화로 추적한다. 생체발광 이미지를 종양 부담 추정을 위한 주기적 간격에서 획득한다. D-Luciferin의 전신 주사 후 종양으로부터 방출된 광의 양은 종양 크기와 비례할 것으로 기대된다. 각각의 마우스는 복강내로 주사하고 (IP) 150mg/kg D-Luciferin으로 복강내로 주사하고 주사 10 분 후 쉬운 위치에서 영상화한다. CCD 칩의 매체 및 작은 비닝을 사용하고, 노출 시간을 조정하여 (10 초 내지 1 분) 종양으로부터 적어도 수백 카운트를 얻고 CCD 칩의 포화를 회피한다. 이미지는 Living Image (Xenogen, Alameda, CA) 소프트웨어를 사용하여 분석한다. 각각 고유 신호는 수동으로 원을 그리고 및 그룹 및 마우스 수에 의해 라벨링한다. 치료는 실험에서 모든 그룹에 대한 평균 뇌 생체발광 신호가 280x10⁶ 포톤/sec일 때 시험 화합물의 경구 강제투여에 의해 시작한다. 이 실험에서 수행된 모든 절차는 National Institutes of Health (NIH)의 모든 법, 규칙 및 가이드라인에 따라 수행한다. 연구의 말기에 모든 마우스는 이산화탄소에 과노출을 통해 혈액 및 뇌 수집을 위해 안락사시킨다. 말단 심장 천공을 통해 전혈을 수집하고 EDTA Microtainer® 튜브 내로 배치한다. 뇌는 절개하고 10% 중성 완충된 포르말린 내로 배치한다.

[0965] **MDA-MB-231 이종인식 연구**

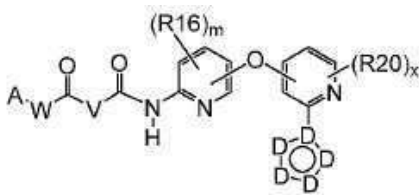
[0966] 식 I의 화합물의 생체 내 항암 활성을 평가하기 위해, MDA-MB-231-luc-D3H2LN 인간 유방암종 이종인식이 사용된다. 간단히, MDA-MB-231-luc-D3H2LN 세포는 Xenogen로부터 얻고 1% L-글루타민으로 변형되고 10% FBS, 1% PSG, 1% 비-필수 아미노 산, 및 1% 소듐 피루베이트로 보충된 EBSS를 갖는 최소 필수 매체 (MEM) 내에서 증식시킨다. 성장 환경은 5% CO₂ 대기로 37°C에서 배양기 내에서 유지한다. 세포는 50% 혈청-없는 매체 및 50% 매트릭셀®을 사용하여 수확 및 제-교반시켜 5x10⁶ 세포/mL의 스톱 농도를 발생시킨다.

[0967] 6-7주령 암컷 C.B-17/IcrHsd-PrkdcscidLystbg 마우스는 200 µL의 세포 현탁액을 오른쪽 거드랑이 바로 아래에 피하로 주사하였다. 이 실험에서 수행된 모든 절차는 National Institutes of Health (NIH)의 모든 법, 규칙 및 가이드라인에 따라 수행한다. 평균 종양 부담이 약 150 mg일 때 치료는 시작한다. 모든 마우스는 경구 강제투여에 의해 시험 화합물을 투여한다. 체중 및 종양측정은 주 3회 기록한다. 종양 부담 (mg)는 다음으로서 단위 밀도를 추정하는 장축 타원체의 부피에 대해 캘리퍼스측정으로부터 추정된다: 종양 부담 (mg) = (L x W²)/2, 여기서 L 및 W는 각각 직각 종양 길이 및 폭측정 (mm). 효능을 평가하는 1차 종결점은 %T/C이다. %T/C는 대조 그룹의 중간 종양 질량으로 나누어진 처리 그룹의 중간 종양 질량x 100으로서 정의된다. 생체의 생체발광 영상화는 IVIS 50 광학 영상화 시스템 (Xenogen, Alameda, CA)을 사용하여 동물이 연구를 벗어남에 따라 수행한다. 동물은 IP 150mg/kg D-Luciferin (Promega)으로 주사하고 주사 10 분 후 안락사시켰다. 원발성 종양을 제거하고 미래 분석을 위해 스냅 동결하고 마우스를 반듯이 누운 위치에서 개방 및 영상화한다. CCD 칩의 큰 비닝이 사용되고, 및 노출 시간은 조정되어 (1 내지 2 분) 종양으로부터 적어도 수백 카운트를 얻고 CCD 칩의 포화를 회피한다. 이미지는 Living Image (Xenogen, Alameda, CA) 소프트웨어를 사용하여 분석한다. 각각 고유 신호는 수

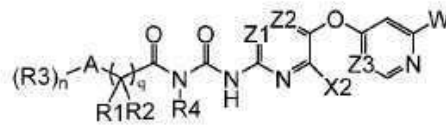
동으로 원을 그리고 및 그룹 및 마우스 수에 의해 라벨링한다. 전체 BLI 신호는 종양 크기에 비례하고 비히클 대조구와 비교하여 치료 이익을 결정한다.

[0968] 식 I의 특정 화합물과 유사한 구조를 가지는 화합물이 cMET, c-KIT, KDR, c-FMS 및 PDGFRa/b 키나제의 저해제로서, WO2010/051373 특히 WO2010/051373 내에 언급된 실시예 44 및 56에 이전에 개시되었다. 이들 화합물은 식 If에 의해 정의된 넓은 속의 일부로서 개시되었다. WO2010/051373의 이들 화합물은 다음 인다닐, 테트라하이드로나프틸, 티에닐, 페닐, 나프틸, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리디닐, 및 피리미디닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방향족 "A" 모이어티의 존재에 의해 본발명의 화합물 (식 I)로부터 상이하다. 본발명의 화합물은 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 비-방향족 헤테로시클릴인 A 모이어티 모이어티를 가진다.

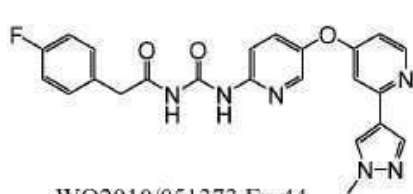
[0969] 단지 비-방향족 "A" 모이어티를 포함하는 본발명의 화합물은 특히 c-FMS 키나제에 대해 WO2010/051373의 실시예 44 및 56보다 훨씬 더 큰 키나제 선택성을 종종 나타내는 것이 예상하지 못하게 발견되었다. 본발명에서 A-모이어티를 비-방향족 기로 변경시킴에 의해 예상하지 못하게 가능한 향상된 선택성 프로파일 이외에, 많은본발명의 화합물의 선택성 프로파일은 식 I의 X2 위치 및 W-위치에서 부가적 최적 치환체의 발견에 의해 c-FMS 키나제에 대해 추가로 증가된다.



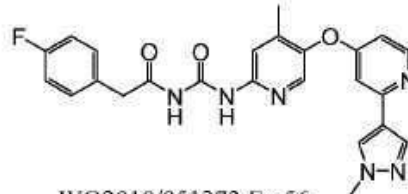
WO2010/051373 식 If



본 발명 식 I



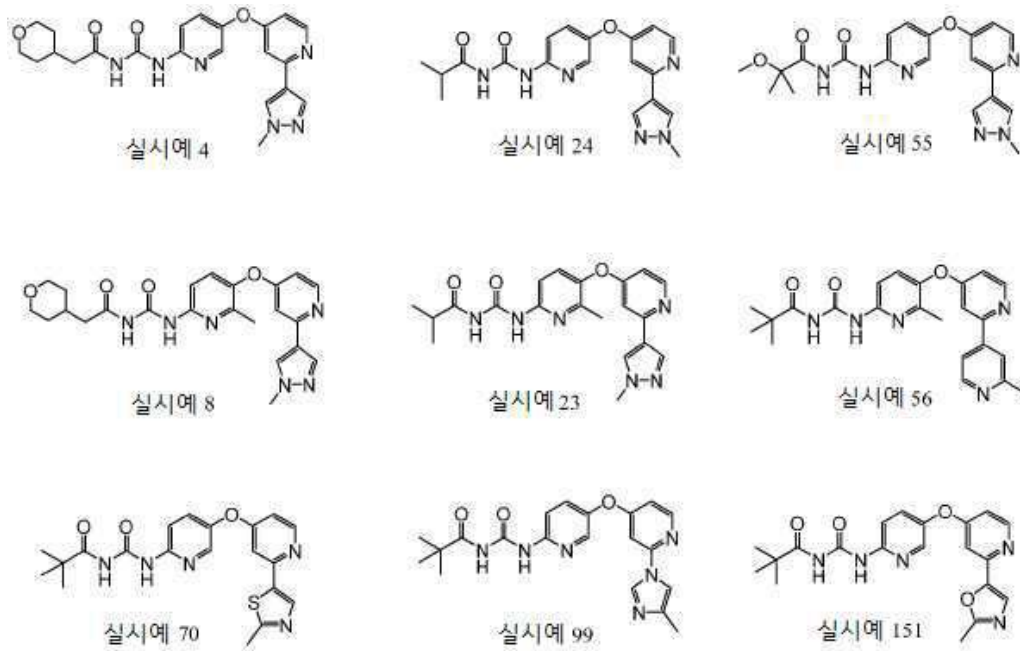
WO2010/051373 Ex 44



WO2010/051373 Ex 56

[0970]

[0971] WO2010/051373의 실시예 44 및 56 및 본발명의 대표적 화합물에 대한 비교 데이터를 화학적 구조 함께 하기 표 3에 나타낸다. 표 3의 엔트리 1 및 2에 의해 입증되는 바와 같이, WO2010/051373으로부터의 상기 두 개의 실시예는 강력한 c-FMS 키나제 저해제이지만, 비포스포릴화 키트 (uKit) 키나제에 대해서보다 uFMS에 대해 단지 4.7-6.8 배 더 강력하고, 비포스포릴화 PDGFR-β (uPDGFR-β) 키나제에 대해서보다 uFMS에 대해 단지 2-8 배 더 강력하다. 표 3의 엔트리 3는 본발명의 실시예 4는 엔트리 1에 대해 4.7-8 배와 비교하여 uKit 및 uPDGFR보다 약 20-배까지 uFMS의 선택성을 향상시키는 것을 나타낸다. 엔트리 1 및 3 사이의 구조 차이는 단지 A 모이어티의 특성이다. 표 3의 엔트리 4 및 5는 더 짧은 알킬 "A" 모이어티는 FMS에 대해 더욱 더 큰 선택성을 예상하지 못하게 가능하게 하고, uKit에 비해 uFMS에 대해 50-260 배 더 강력하고 uPDGFR 키나제에 비해 uFMS에 대해 200 배 초과로 더 강력하다는 것을 추가로 나타낸다. 표 3의 엔트리 6-7은 식 I의 X2 위치에서 비-수소 치환기의 대체는 엔트리 3 및 4 각각과 비교하여 uFMS 키나제에 대해 추가로 선택성을 향상시킨다는 것을 나타낸다. 이 발견은 WO2010/051373의 교시에 의해 예상되지 않았고, 여기서 비-수소 R16 모이어티를 갖는 식 If의 예시 (실시예 56, 표 3 엔트리 2)만이 WO2010/051373 실시예 44 (표 3 엔트리 1)와 비교하여 uKit에 대해 동일한 선택성을 나타내었다. 표 3의 엔트리 8-11은 피라졸 외의 W-모이어티가 또한 식 I의 A- 및 X2 위치에서 특정 치환기 존재 하에서 uFMS 키나제에 대해 향상된 선택성을 예상하지 못하게 가능하게 하였음을 나타낸다. 이 부가적 신규한 발견은 실시예로서 단지 피라졸을 포함한 WO2010/051373로부터 예상할 수 없었다. 실시예 3-11은 식 I의 화합물이 cMET 및 KDR 키나제에 대해 고 선택성을 가짐을 추가로 나타낸다. 함께 모아서, 이들 결과는 본발명의 화합물은 WO2010/051373의 화합물과의 유사성에도 불구하고, FMS 키나제의 선택적 저해제로서 예상하지 못한 특성을 나타냄을 지지한다.



[0972]

표 3

엔트리	화합물	IC ₅₀ (nM)				
		uFMS	uKit	uPDGFR	cMET	KDR
1	WO2010/051373 Ex 44	3	14	24	558	2,400
2	WO2010/051373 Ex 56	4	27	8	1,400	1,600
3	실시예 4	8	165	168	>5,000	>3,300
4	실시예 24	4	215	>3,300	NT	>3,300
5	실시예 55	5	1,300	1,100	>5,000	>3,300
6	실시예 8	12	1,700	1,600	NT	>3,300
7	실시예 23	5	1,100	>3,300	>5,000	>3,300
8	실시예 56	4	3,100	2,800	>5,000	>3,300
9	실시예 70	4	2,600	922	>5,000	>3,300
10	실시예 99	4	4,000	366	>5,000	>10,000
11	실시예 151	5	2,100	2,300	>5,000	>3,300

[0973]

[0974]

서열 목록

<110> DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC

<120> N-ACYL-N'-(PYRIDIN-2-YL) UREAS AND ANALOGS EXHIBITING ANTI-CANCER
AND ANTI-PROLIFERATIVE ACTIVITIES

<130> DECP-063/01US 313114-2335

<150> US 61/789,971

<151> 2013-03-15

<160> 3

<170> Kopatentln 2.0

<210> 1

<211> 435

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile

1 5 10 15

Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu

20 25 30

Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly

35 40 45

Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala

50 55 60

Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met

65 70 75 80

Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu

85 90 95

Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu

100 105 110

Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr

115 120 125

Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala

130 135 140

Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val

145 150 155 160
 Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser
 165 170 175
 Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val
 180 185 190
 Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu
 195 200 205
 Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln

 210 215 220
 Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg
 225 230 235 240
 Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys
 245 250 255
 Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr
 260 265 270
 Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu

 275 280 285
 Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr
 290 295 300
 Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro
 305 310 315 320
 Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr
 325 330 335
 Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met

 340 345 350
 Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln
 355 360 365
 Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg
 370 375 380
 Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser
 385 390 395 400

Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys

405 410 415

Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr

420 425 430

Gln Phe Cys

435

<210> 2

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> uKit with N-terminal GST fusion

<400> 2

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu

1 5 10 15

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp

20 25 30

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe

35 40 45

Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser

50 55 60

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly

65 70 75 80

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Asp

85 90 95

Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu Thr

100 105 110

Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu Met Leu Lys Met Phe

115 120 125

Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn Gly Asp His Val Thr

130 135 140

His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp Val Val Leu Tyr Met

145 150 155 160
 Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu Val Cys Phe Lys Lys
 165 170 175
 Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr Leu Lys Ser Ser Lys
 180 185 190
 Tyr Ile Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala Thr Phe Gly Gly Gly Asp
 195 200 205
 His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Val Pro Arg His Asn Gln Thr Ser Leu

 210 215 220
 Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Ala Ala Ala Val Leu Glu Glu Asn Leu Tyr
 225 230 235 240
 Phe Gln Gly Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln
 245 250 255
 Trp Lys Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp
 260 265 270
 Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg

 275 280 285
 Leu Ser Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val
 290 295 300
 Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val
 305 310 315 320
 Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala
 325 330 335
 Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn

 340 345 350
 Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val
 355 360 365
 Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg
 370 375 380
 Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala
 385 390 395 400

Ala Leu Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp

405 410 415

Ser Thr Asn Glu Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val

420 425 430

Pro Thr Lys Ala Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile

435 440 445

Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu

450 455 460

Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met

465 470 475 480

Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg

485 490 495

Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly

500 505 510

Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn

515 520 525

Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys

530 535 540

Val Tyr Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp

545 550 555 560

Glu Leu Phe Ser Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp

565 570 575

Ser Lys Phe Tyr Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro

580 585 590

Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp

595 600 605

Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile

610 615 620

Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala

625 630 635 640

Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg

645 650 655
Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val

660 665 670
His Asp Asp Val

675
<210> 3
<211> 550
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3

Gln Lys Lys Pro Arg Tyr Glu Ile Arg Trp Lys Val Ile Glu Ser Val
1 5 10 15
Ser Ser Asp Gly His Glu Tyr Ile Tyr Val Asp Pro Met Gln Leu Pro
20 25 30
Tyr Asp Ser Thr Trp Glu Leu Pro Arg Asp Gln Leu Val Leu Gly Arg
35 40 45

Thr Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Gln Val Val Glu Ala Thr Ala His
50 55 60
Gly Leu Ser His Ser Gln Ala Thr Met Lys Val Ala Val Lys Met Leu
65 70 75 80
Lys Ser Thr Ala Arg Ser Ser Glu Lys Gln Ala Leu Met Ser Glu Leu
85 90 95
Lys Ile Met Ser His Leu Gly Pro His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu
100 105 110

Gly Ala Cys Thr Lys Gly Gly Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Glu Tyr Cys
115 120 125
Arg Tyr Gly Asp Leu Val Asp Tyr Leu His Arg Asn Lys His Thr Phe
130 135 140
Leu Gln His His Ser Asp Lys Arg Arg Pro Pro Ser Ala Glu Leu Tyr
145 150 155 160
Ser Asn Ala Leu Pro Val Gly Leu Pro Leu Pro Ser His Val Ser Leu

165	170	175
Thr Gly Glu Ser Asp Gly Gly Tyr Met Asp Met Ser Lys Asp Glu Ser		
180	185	190
Val Asp Tyr Val Pro Met Leu Asp Met Lys Gly Asp Val Lys Tyr Ala		
195	200	205
Asp Ile Glu Ser Ser Asn Tyr Met Ala Pro Tyr Asp Asn Tyr Val Pro		
210	215	220
Ser Ala Pro Glu Arg Thr Cys Arg Ala Thr Leu Ile Asn Glu Ser Pro		
225	230	235
		240
Val Leu Ser Tyr Met Asp Leu Val Gly Phe Ser Tyr Gln Val Ala Asn		
245	250	255
Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Val His Arg Asp Leu Ala		
260	265	270
Ala Arg Asn Val Leu Ile Cys Glu Gly Lys Leu Val Lys Ile Cys Asp		
275	280	285
Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Met Arg Asp Ser Asn Tyr Ile Ser Lys		
290	295	300
Gly Ser Thr Phe Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe		
305	310	315
Asn Ser Leu Tyr Thr Thr Leu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Ile Leu		
325	330	335
Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Thr Pro Tyr Pro Glu Leu Pro		
340	345	350
Met Asn Glu Gln Phe Tyr Asn Ala Ile Lys Arg Gly Tyr Arg Met Ala		
355	360	365
Gln Pro Ala His Ala Ser Asp Glu Ile Tyr Glu Ile Met Gln Lys Cys		
370	375	380
Trp Glu Glu Lys Phe Glu Ile Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu Val Leu		
385	390	395
Leu Leu Glu Arg Leu Leu Gly Glu Gly Tyr Lys Lys Lys Tyr Gln Gln		
405	410	415

Val Asp Glu Glu Phe Leu Arg Ser Asp His Pro Ala Ile Leu Arg Ser

420

425

430

Gln Ala Arg Leu Pro Gly Phe His Gly Leu Arg Ser Pro Leu Asp Thr

435

440

445

Ser Ser Val Leu Tyr Thr Ala Val Gln Pro Asn Glu Gly Asp Asn Asp

450

455

460

Tyr Ile Ile Pro Leu Pro Asp Pro Lys Pro Glu Val Ala Asp Glu Gly

465

470

475

480

Pro Leu Glu Gly Ser Pro Ser Leu Ala Ser Ser Thr Leu Asn Glu Val

485

490

495

Asn Thr Ser Ser Thr Ile Ser Cys Asp Ser Pro Leu Glu Pro Gln Asp

500

505

510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Gln Leu Glu Leu Gln Val Glu Pro Glu Pro

515

520

525

Glu Leu Glu Gln Leu Pro Asp Ser Gly Cys Pro Ala Pro Arg Ala Glu

530

535

540

Ala Glu Asp Ser Phe Leu

545

550